

DE L'EMPLOI
DES
SELS MERCURIELS DIURÉTIQUES
A DOSES RÉFRACTÉES
DANS LE TRAITEMENT
DES CARDIO-AORTITES SYPHILITQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 15 juillet 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles-Antoine-Robert THOMAS

Né le 2 novembre 1909, à Saint-Germain-en-Laye (Seine-et-Oise)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. PERRIN, professeur.	{	<i>Président.</i>
		WATRIN, professeur.		<i>Juges.</i>
		ABEL, agrégé.		
		DROUET, agrégé.		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT

NANCY-PARIS-STRASBOURG

—
1935

DE L'EMPLOI
DES
SELS MERCURIELS DIURÉTIQUES
A DOSES RÉFRACTÉES
DANS LE TRAITEMENT
DES CARDIO-AORTITES SYPHILITQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 15 juillet 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles-Antoine-Robert THOMAS

Né le 2 novembre 1909, à Saint-Germain-en-Laye (Seine-et-Oise)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. PERRIN, professeur.	} <i>Président.</i>	
		WATRIN, professeur.		} <i>Juges.</i>
		ABEL, agrégé.		
		DROUET, agrégé.		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT

NANCY-PARIS-STRASBOURG

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I Q.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I Q; WEISS, O *, I Q.

BOUIN, O *, I Q; ANGEL, *, I Q; GARNIER, *, I Q;

MACÉ, *, I Q; P. PARISOT, O *, I Q; DUFOUR, *, I Q; G. THIRY, *, I Q.

Professeurs :

Anatomie pathologie	M. L. HOCHÉ, O *, I Q.
Clinique médicale	M. G. ÉTIENNE, O *, I Q.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. SPILLMANN, O *, I Q.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FRELICH, *, I Q.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I Q.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUHNHOLZ, O *, I Q.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I Q.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, *, I Q.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I Q.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I Q.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I Q.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I Q.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I Q.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I Q.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I Q.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I Q.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I Q.
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, A Q, I Q.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I Q.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I Q.
Professeurs sans chaire	{ M. L. JOB, *, I Q.
	{ M. WATRIN, *, I Q.

Chargés de cours complémentaires :

Clinique des maladies tuberculeuses	{ M. M. PERRIN, *, I Q, professeur.
Pathologie générale	{ M. P. SIMONIN, A Q, agrégé.
Clinique gynécologique	M. P. SIMONIN, A Q, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I Q, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A Q, agrégé.
Propédeutique dermatologique	M. DE LAVERGNE, *, I Q, professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I Q, prof. sans chaire.
Électrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, *, I Q, agr. libre.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I Q, ch. du c., ag. libre.
Obstétrique	M. JOB, *, I Q, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, A Q, agrégé.
Anatomie et Médecine générale	M. DROUET, A Q, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I Q, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I Q, agrégé.
Éducation physique (1)	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A Q, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, A Q, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

Agrégés en exercice :

MM. MERKLEN, A Q.
FLORENTIN.
BODART.
CHALNOT.
WOLFF.

MM. POURSINES.
MELNOTTE, O Q.
MUTEL, *, I Q.
VERMELIN, *, A Q.

MM. GUILLEMIN, A Q.
ABEL, *, A Q.
DROUET, A Q.
SIMONIN, A Q.

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, *, I Q; S. RÉMY, I Q; BUSQUET, I Q.
M. FAIRISSE, I Q; BINET, *, I Q; BARTHÉLEMY, *, I Q; LAMY, *, I Q;
M. E. TRIBOLET, I Q, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A mon Maître et Président de thèse

M. le Professeur M. PERRIN

Professeur de thérapeutique.

*Que nous remercions de l'honneur qu'il a bien voulu nous faire
en acceptant de présider à notre soutenance de thèse.*

A mes juges :

M. le Professeur WATRIN

Professeur de propédeutique dermatologique.

M. le Professeur agrégé ABEL

Professeur de pathologie interne.

M. le Professeur agrégé P.-L. DROUET

Professeur de clinique propédeutique médicale.

*A TOUS MES MAÎTRES
A LA FACULTÉ ET DANS LES HÔPITAUX*

et en particulier

Au Docteur L. MATHIEU

Médecin des Hôpitaux,

*que nous assurons de notre vive gratitude pour l'intérêt qu'il nous a porté
au cours de notre travail et pour l'enseignement fécond qu'il nous a donné.*

LE TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

DANS LES

AFFECTIONS CARDIO-AORTIQUES

I. — INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

L'atteinte de l'aorte et du cœur par la syphilis est une acquisition relativement récente. Les premiers, les anévrismes furent présentés comme étant d'étiologie spécifique. Le professeur ÉTIENNE, en 1897, en rendait déjà la syphilis responsable dans 72 % des cas. Les progrès de l'examen clinique, épaulés par la radiologie et le laboratoire, permirent de contrôler et d'étendre ces faits, et, au Quatorzième Congrès français de Médecine, en 1920, traitant de la syphilis vasculaire, le professeur ÉTIENNE confirmait et précisait le rôle de la syphilis dans les aortites. Depuis, de très nombreuses statistiques ont été publiées. En se tenant également à distance des extrêmes, on peut dire que pratiquement, la syphilis est toujours la cause de l'anévrisme de l'aorte, et qu'elle intervient dans 80 % à 90 % des cas d'aortite avec insuffisance aortique associée, et dans 75 % à 80 % des cas d'aortites, même indemnes d'insuffisance artérielle, lorsqu'elles surviennent avant cinquante ans.

Cette mise en lumière de la fréquence des lésions syphilitiques de l'aorte ouvrait un nouveau champ d'action au traitement spécifique. Là comme ailleurs, des succès remarquables furent constatés, d'autant plus que, parallèlement aux progrès de la clinique, l'arsenal thérapeutique s'enrichissait du bismuth et des arsénobenzènes, qui, donnant des résultats plus favorables que ceux obtenus avec l'iodure et les préparations mercurielles, permettaient de varier et d'associer les traitements.

Sous leur influence, les malades voyaient leurs troubles, sinon disparaître, du moins s'amender. Il y avait cessation des accidents, des crises angineuses notamment. Des personnes, condamnées au repos, pouvaient reprendre une vie active. Et si le clinicien les auscultant n'entendait que rarement les souffles régresser, il voyait parfois à la radio les signes indiscutables de l'action efficace de sa thérapeutique sur la lésion elle-même : la péri-aortique avait totalement disparu, fréquemment, il constatait une diminution du diamètre transversal de l'aorte, un éclaircissement de l'ombre du vaisseau.

Aussi ne faut-il pas s'étonner que devant des succès si brillants aux yeux des malades et de leur entourage, et si réconfortants pour le médecin, il se soit manifesté une tendance à abuser du traitement, à faire suivre coûte que coûte à des cardiaques spécifiques une thérapeutique qu'ils n'étaient parfois plus en état de supporter. Malheureusement, des accidents sévères furent enregistrés. Une réaction ne tarda pas à se produire. Au cours de la séance du 25 novembre 1927

à la Société Médicale des Hôpitaux, M. DONZELOT s'éleva contre l'abus des médicaments spécifiques dans le traitement des affections cardio-vasculaires syphilitiques. L'intéressante discussion que cette déclaration suscita permit de faire le point sur cette question.

Les partisans du traitement à outrance, les prohibitionnistes, les cardiologues, les syphiligraphes présentèrent leur façon de penser sur l'opportunité de la médication spécifique chez les malades atteints de cardio-aortite.

Certains demeurent très circonspects, tel LÉON TIXIER qui déclare : « Depuis une quinzaine d'années, j'ai appliqué les divers traitements antisypilitiques chez des malades, anciens spécifiques, porteurs de syndromes cardio-artériels et cela, la plupart du temps en me conformant aux indications des maîtres de la cardiologie. Jamais je n'ai constaté autant de malaises et de morts subites, au cours ou à la suite des traitements. Et cependant, presque tous les malades étaient dans la force de l'âge, avec un myocarde, un foie, des reins d'activité fonctionnelle suffisante.

L'embarras pour le médecin est d'autant plus grand que les traitements de grande activité, du type des nouveaux composés arsénicaux, sont manifestement dangereux. Quant aux traitements plus doux (mercure, bismuth), ils risquent fort de réactiver des lésions en état d'équilibre particulièrement instable. Et je crois que, parmi les légions viscérales de la syphilis, les lésions cardio-artérielles sont parmi celles qui sont les plus sensibles à la réactivation sous l'influence du

traitement. Aussi, je suis pour ma part fort embarrassé et extrêmement prudent en présence des malades de cette catégorie. »

GRAVIER, tout en étant partisan du traitement, rappelle les dangers auxquels il expose : « Au point de vue thérapeutique, on doit d'abord se rappeler que le traitement spécifique aggrave et précipite souvent les accidents cardiaques qui surviennent toujours à un moment donné de l'évolution des aortites; c'est-à-dire qu'une fois l'aortite arrivée à sa phase cardiaque, tout traitement syphilitique doit être en principe refusé. »

A l'opposé de ces auteurs, nous trouvons des partisans plus audacieux de la médication spécifique.

Pour LAUBRY, « l'insuffisance cardiaque constitue, en général, une contre-indication au traitement, mais au traitement aveugle, intensif, brutal, et surtout mal surveillé; il n'en est pas de même d'un traitement prudent, modéré, qu'on sait à temps atténuer et suspendre, et qu'on doit reprendre avec ténacité.

Il me paraît donc difficile, pour un tel traitement, quand l'insuffisance du myocarde est elle-même soignée d'une manière conforme, de fixer des règles inviolables, soit pour son application, soit pour une abstention absolue. Il ne faut jamais perdre de vue que les affections dont nous avons parlé, quand elles relèvent de la vérole, sont par excellence des cardiopathies évolutives, c'est-à-dire pour lesquelles les toni-cardiaques usuels ne sont que des moyens symptomatiques forcément insuffisants.

Renoncer dans ces conditions au traitement anti-

syphilitique, c'est proclamer son impuissance, et chaque médecin s'y résout avec plus ou moins de facilité. Je ne saurais en vouloir à celui qui poursuit la lutte au delà du possible. Le traitement ayant fait ses preuves, il faut une intolérance solidement démontrée pour y renoncer. »

Quoique moins optimiste, SEZARY loue fort une thérapeutique qui lui a donné des résultats remarquables, dépassant souvent ses espérances. Aussi faut-il que le malade soit arrivé à un stade très avancé d'insuffisance cardiaque pour se décider à négliger cette chance de guérison « la seule qu'il puisse avoir ».

René BÉNARD, tout en reconnaissant les dangers réels de la médication spécifique, s'en montre partisan, et l'applique malgré des signes de défaillance du myocarde « en raison du but à atteindre, il faut instituer le traitement spécifique. Sans doute, on veillera soigneusement sur l'organe déficient, se tenant prêt à s'arrêter au moindre signe de défaillance; mais, en face du problème ainsi posé : amélioration infiniment probable, risque à courir (seulement possible), on doit envisager surtout l'éventualité la plus probable, et par conséquent conseiller le traitement ».

CLERC pense que le traitement spécifique restant le seul qui donne l'impression nette que grâce à lui, on a vu les souffrances des malades s'atténuer et leur existence se prolonger dans des conditions voisines de la normale, on devra l'utiliser le plus possible, et même parfois audacieusement.

Pour Herman SCHLESINGER, de Vienne, les symp-

tômes d'angine de poitrine, la dyspnée, l'âge avancé ne constituent pas des contre-indications à la thérapeutique spécifique. Quand il y a décompensation, il essaie un traitement à côté de la thérapeutique cardiaque et il déclare obtenir des résultats très encourageants.

En dehors de ces deux groupes extrêmes, la masse des auteurs expose des idées dont la déclaration de DONZELOT reproduit assez fidèlement le principal.

« Dès que l'on a reconnu la nature syphilitique d'un syndrome cardio-vasculaire, doit-on, sans discussion, comme on le voit couramment, faire soumettre le malade à un traitement anti-syphilitique? Que l'on procède de la sorte chez les sujets qui présentent des accidents primaires ou secondaires, cela se conçoit, car on se trouve en présence, sauf exceptions, d'organismes jeunes qui ont encore leur souplesse et leur résistance premières. Mais combien différente est la situation dans les cas qui nous occupent : Il s'agit presque toujours de sujets âgés ou vieillis avant l'âge, dont les parenchymes rénaux et hépatiques sont de règle chroniquement lésés et plus ou moins déficients, et dont l'économie toute entière est en état d'équilibre instable. Une discussion doit intervenir dans chaque cas particulier pour fixer la ligne de conduite thérapeutique, mais il est possible de ramener schématiquement les différentes éventualités à trois :

« 1^o La capacité fonctionnelle cardiaque est suffisante et le bilan réno-hépatique satisfaisant.

« On doit tenter un traitement anti-syphilitique en

commençant par des doses d'essai, et en les augmentant très prudemment.

« 2^o La capacité fonctionnelle cardiaque est atteinte, et le bilan réno-hépatique médiocre.

« Il importe ici, avant tout, si l'on croit devoir instituer une médication anti-syphilitique, de choisir son moment.

« Il y a presque toujours intérêt à débiter, en telle occurrence, par une thérapeutique cardiaque et diurétique, le traitement anti-syphilitique suit, et doit être conduit avec plus de prudence encore que précédemment. Il va sans dire qu'il faut l'interrompre immédiatement, s'il se produit le moindre fléchissement fonctionnel, soit du cœur, soit des appareils réno-hépatiques.

« 3^o La capacité fonctionnelle cardiaque est nettement déficiente, et le bilan réno-hépatique mauvais.

« Il n'y a, à mon sens, aucune discussion possible en pareil cas, si l'on ne veut pas risquer des désastres, l'abstention complète s'impose. Quand la médication cardiaque a réussi à rétablir l'équilibre cardio-rénal, on se trouve placé devant une éventualité analogue à la précédente, et on peut à la rigueur discuter l'opportunité d'un traitement antisiphilitique très prudent; mais je crois qu'il est préférable, en règle générale, de s'abstenir systématiquement de toute thérapeutique anti-syphilitique, chaque fois qu'il y a eu, au cours d'un des syndrômes en question, insuffisance cardiaque grave. »

Ainsi sont posées nettement les indications et les contre-indications du traitement. Voici la façon de

voir de quelques auteurs, qui confirme la déclaration de DONZELOT et précise plus particulièrement certains points.

Quoique partisan du traitement à un stade avancé, GRENET reconnaît qu'à un moment donné, rien n'est plus supporté. Dans ce cas, la thérapeutique cardiaque et les règles d'hygiène permettent encore une longue survie à ces malades qu'un traitement spécifique, devenu inopportun, risquerait de conduire rapidement à une issue fatale.

Noël FIESSINGER insiste particulièrement sur le rôle du foie. A son avis, le traitement spécifique, appliqué lorsqu'il y a insuffisance hépatique, peut compromettre indirectement l'évolution de l'affection cardio-vasculaire. Les produits injectés pouvant accuser cette insuffisance fonctionnelle hépato-cardiaque.

FLANDIN reconnaît lui aussi qu'à un moment donné le malade est devenu un cardiaque plus qu'un syphilitique; mais en plus des contre-indications cardio-hépato-rénales, il attire l'attention sur l'âge : plus la syphilis est ancienne, plus le dernier traitement est éloigné, plus il faut prendre de précautions; dans ces cas, en effet, les réactions de foyer seraient fréquentes.

DUFOUR rappelle la nécessité de considérer non pas l'organe, mais l'organisme.

Avant de traiter le cœur, il faut contrôler les reins, le foie, et le bilan réno-hépatique influence davantage la marche du traitement que l'état du myocarde.

AUBERTIN est du même avis : ayant traité de nombreux cardiaques spécifiques, il observe rarement des

accidents ayant le cœur pour origine. Les ennuis sont généralement imputables à l'état du foie et du rein souvent lésés chez ces malades.

LIAN pense qu'en présence de syphilis cardio-vasculaire avérée, avec insuffisance cardiaque (oedème pulmonaire aigu, pouls alternant, insuffisance valvulaire fonctionnelle, oedèmes), il y a lieu de soigner d'abord le malade sans tenir compte de la syphilis, et c'est seulement après amélioration notable que l'on instituera un traitement anti-syphilitique, d'autant moins intensif que l'insuffisance cardiaque a été ou est encore accentuée.

POUMAILLOUX accorde beaucoup d'importance à l'âge du malade qui conditionne le facteur résistance du sujet, et influe tout spécialement sur l'état fonctionnel du myocarde, lequel, en définitive, règle la thérapeutique.

GIRAUD fait précéder par un traitement toni-cardiaque la médication spécifique en cas d'insuffisance du myocarde; il essaie ce traitement même en cas d'échec des toni-cardiaques.

Le gros écueil, c'est l'insuffisance hépato-rénale qui oblige à la modération des doses, voire même à la suspension du traitement.

HALBRON fait également précéder ses séries de piqûres d'une médication toni-cardiaque et d'une vérification soigneuse du fonctionnement hépatique et rénal.

De cet ensemble de citations, nous sommes en droit de conclure que le médecin en présence d'une cardio-aortite syphilitique, a à sa disposition une arme

excellente : le traitement spécifique. Mais cette thérapeutique exige un organisme capable de supporter son action agressive, d'où un groupe de contre-indications rigoureuses, admises par la plupart des auteurs : les insuffisances cardiaques, hépatiques, rénales. Il faut, en plus, tenir compte de l'âge. Toute médication trop active ou déprimante risquant alors d'amener un déséquilibre des fonctions vitales.

II. — LE CHOIX DU MÉDICAMENT

Nous venons de voir combien parfois il était difficile de décider à bon escient l'application du traitement spécifique. A son tour, le choix du produit à employer est délicat, et l'entente est loin d'être faite à ce sujet.

Tous les anti-syphilitiques sont employés; chacun d'eux a ses défenseurs; et comme tous ont des succès à leur actif, la discussion est vive. GIRAUX et GRAVIER demandent que l'on varie, pour éviter l'accoutumance, et BONNIN remarque que tel malade, qui n'avait pas supporté un médicament agressif au début, le tolère fort bien quand la cure a pu progresser.

Nous allons les passer en revue, et noter les résultats que l'on peut attendre d'eux, en les utilisant dans les limites que nous avons précédemment indiquées.

Notre étude envisagera successivement les arsenicaux, le bismuth et le mercure. Nous ne négligeons par les iodures, mais nous les considérons plutôt comme des adjuvants.

ZACK, ZIELER, SCHLÉSINGER les emploient au début de la cure. On peut également les utiliser avec fruit pour remplir les périodes intercalaires ou même les associer au traitement, n'oubliant pas que chez un malade âgé, l'athérome et la sclérose voisinent avec la lésion spécifique.

Les arsénobenzènes sont les plus actifs des produits utilisés contre le tréponème; mais ils sont aussi les plus difficiles à supporter. Or, n'oublions pas que beaucoup de nos malades sont relativement âgés, que leur cœur, leur foie, leurs reins sont rarement indemnes.

LAUBRY lui-même, fait une exception pour les arsénicaux : « Je n'en discute pas l'innocuité et l'efficacité pour les autres manifestations syphilitiques mais, en ce qui concerne le cœur, j'ai assisté à des accidents graves », et il rapporte un cas dramatique, avec phénomènes brutaux, du à l'injection de fortes doses de novarsénobenzol.

GRENET signale également des accidents, des morts subites, dues à ce médicament; d'une façon générale, il estime qu'il ne faut pas y recourir en pareil cas, tout en reconnaissant, par ailleurs, qu'il ne s'agit pas là d'une règle absolue et que de beaux résultats lui sont redevables.

En plus de leur action particulièrement nocive sur le foie, on reproche aux arsenicaux de réactiver des lésions peu évolutives. MILIAN ne voit là qu'une manière de réaction d'HERXEIMER; mais DOUMER, qui a particulièrement étudié la question n'est pas du tout de ces avis. La réaction d'HERXEIMER est le résultat d'une excitation momentanée de l'activité

du processus infectieux sous l'influence des doses faibles du début; or, cet auteur a essayé de poursuivre le traitement, et les résultats obtenus ont été mauvais. Il conclut en attribuant cette réaction, non pas à la faiblesse du traitement, mais au contraire à son action trop brutale.

D'une façon générale, donc, on se méfie de l'arsenic, et bien qu'il conserve des partisans, tels que AUDIBERT, SÉZARY, MILIAN et les syphiligraphes, on utilise plus volontiers le bismuth et le mercure.

Avec le bismuth, c'est la possibilité d'une thérapeutique active, alors que la capacité fonctionnelle cardiaque est atteinte, et le bilan hépatique médiocre. Question très délicate que déjà, en 1922, LAUBRY et BORDET avaient soulevée à la Société Médicale des hôpitaux.

VAQUEZ, LAUBRY, BORDET, AUBERTIN, LECONTE, SÉZARY rapportent les bons résultats que ce médicament leur a donnés.

YACOËL, depuis plus de dix ans, traite les aortites avec la seule médication bismuthée. Il n'a eu qu'à se louer des effets obtenus.

Cet auteur préconise l'hydroxyde de bismuth radifère en suspension huileuse. « L'action spirillicide du métal est doublée ici, grâce à sa radio-activité, d'une action leucogène des plus utiles dans les lésions irritatives de la syphilis vasculaire. En outre, cette radio-activité, par son action hémato-poïétique neutralise jusqu'à un certain point l'action déglobulisante des sels de bismuth. »

Le traitement par le bismuth présente également

des avantages d'ordre pratique, que l'on ne saurait négliger : les injections n'étant faites que tous les cinq à sept jours, et par la voie intra-musculaire qui est la plus simple, les malades peuvent se soumettre ainsi à de longues périodes de traitement, sans être nullement gênés dans leurs occupations journalières.

HALBRON réserve l'arsenic aux aortites précoces, à évolution rapide et progressive, chez un sujet par ailleurs résistant. Dans les autres cas, où il y a possibilité de traitement, c'est le bismuth qu'il emploie, le plus souvent avec les meilleurs résultats.

C'est également l'arme préférée de POINSO, qui le signale comme agissant d'une manière remarquable sur les palpitations et les douleurs.

CAREY COOMBS et BRUCE PERRY, de Bristol, considèrent le bismuth comme l'égal de l'arsenic au point de vue spirillicide; ils l'emploient beaucoup, mais associé au mercure; c'est d'ailleurs de cette façon qu'il est utilisé par de nombreux auteurs.

BONNIN et DOUMER, par contre, estiment que le bismuth n'est pas toujours bien supporté.

Le mercure reste sans doute le produit le plus employé dans la syphilis cardiaque, soit solément, soit en cure associée. C'est lui que l'on utilise de préférence dans les cas limites.

BONNIN, GIRAUD, MARCHAL le recommandent.

DOUMER considère que l'efficacité du traitement mercuriel, bien réglé dans la syphilis cardio-vasculaire, ne le cède nullement à celle des arsénobenzènes, tout en étant beaucoup mieux toléré que ceux-ci.

Le professeur G. ÉTIENNE est fidèle au mercure qu'il associe aux cardiotoniques, le rein et le foie étant l'objet d'une surveillance permanente. Il utilise surtout le cyanure intraveineux, l'huile grise avec l'appoint de l'iode, notamment sous la forme de ses combinés organiques.

Il note fréquemment un arrêt de l'évolution et une rétrocession des accidents conditionnés par les lésions encore spécifiques, non dégénératives définitives.

GIRAUD signale l'action du cyanure de mercure qui influencerait heureusement l'angor des aortites syphilitiques. AUBERTIN et MERKLEN préfèrent le mercure aux autres antisypilitiques, surtout sous la forme de cyanure.

FLANDIN commence généralement le traitement des aortites par l'oxycyanure en intra-musculaires, et il déclare obtenir des résultats rapides et brillants.

JOSUÉ et LAUBRY, lorsqu'il y a début d'insuffisance cardiaque, utilisent le mercure en intra-musculaires. La voie veineuse leur paraissant trop brutale pour de semblables malades. Ils sont très satisfaits de leur thérapeutique.

Enfin DONZELOT lui donne sa préférence, parce qu'il lui paraît moins agressif que le bismuth pour le rein et que l'arsenic pour le foie.

Il remarque de plus que ces sels ont, en outre, l'avantage, non négligeable chez de semblables malades, de se comporter comme des diurétiques, venant ainsi en aide au rein plus ou moins défaillant.

Nous venons de rappeler succinctement les idées

actuelles concernant le traitement des cardio-aortites syphilitiques.

De ce rapide exposé, retenons :

La seule chance de guérison complète du malade réside dans la possibilité du traitement spécifique.

— Ce traitement, malheureusement, ne peut pas toujours être tenté. Difficilement supporté quand la capacité fonctionnelle cardiaque est atteinte, et lorsque le bilan réno-hépatique est médiocre, il ne doit même plus être tenté si les phénomènes s'accroissant, la capacité cardiaque est devenue nettement déficiente et le bilan réno-hépatique mauvais.

— Dans les cas limites, où l'importance de l'enjeu autorise le médecin à tenter prudemment un traitement, on utilise le bismuth, de préférence à l'arsenic, et plus encore le mercure, dont les propriétés diurétiques sont précieuses.

Nous nous proposons de montrer qu'actuellement, on peut aller plus loin, et qu'il est possible, même chez des malades en pleine insuffisance cardio-hépatorenale, d'instituer un traitement, grâce aux corps de la série aromatique mercurielle, utilisés depuis quelques temps déjà comme diurétiques. Ces produits nous semblent avoir conservé des propriétés spécifiques suffisantes pour exercer une action d'arrêt sur la marche des lésions et, par l'amélioration qu'ils provoquent, permettre la reprise d'une thérapeutique plus énergique, précédemment mal supportée.

Le composé utilisé dans les observations que nous rapporterons est le 440 B de GIRARD, plus connu sous le nom de « Neptal ».

Nous allons en exposer les caractéristiques, ce produit méritant une étude approfondie; car, reconnaître des propriétés tréponémicides à ces dérivés peu toxiques et très maniables, revient à reculer, presque jusqu'aux limites extrêmes les bornes qui marquent les possibilités de salut de ces malades atteints de cardio-aortite spécifique.

LES DIURÉTIQUES MERCURIELS

RAPPEL HISTORIQUE

Nous n'avons pas l'intention de reprendre ici la question de l'historique des diurétiques mercuriels.

Des travaux très complets ont été publiés sur ce sujet. Celui qui s'y intéresserait pourrait consulter avantageusement entre autres, MICHELON, NOVAKOVITCH, NICK, SCHMIDL, BELLITRANDI.

Nous nous contenterons de revoir succinctement les étapes parcourues jusqu'au 440 B, le plus maniable de ces diurétiques.

Les auteurs ont généralement remonter à PARACELSE (le chef des médecins chimistes au xvi^e siècle) l'emploi du mercure diurétique. Ce fut lui, en effet, le créateur du fameux remède qu'il appela « Praecipolium » (oxyde de mercure) et qui avait la propriété de guérir toutes les hydropisies. C'est pour le même usage que BÉGIN, à peu près à la même époque, puis Van SWIÉTEN et KNIEBEL utilisèrent le mercure en frictions. Toutefois, l'étude systématique en est moins lointaine. Nous pouvons la faire remonter à JENDRASSIK qui, en 1886, publia un travail important sur les propriétés diurétiques du calomel.

La thérapeutique utilisant des composés à formule

simple, c'est avec ces produits que les auteurs ont fait les premières remarques concernant la valeur diurétique des sels de mercure.

Ainsi, ce fut le calomel qui fut le premier essayé. On nota de bons résultats. GERMAIN SÉE, en particulier. Mais la diurèse s'accompagnait d'incidents, de diarrhée abondante notamment.

Plus près de nous, le cyanure jouit d'un certain crédit, à la suite des publications de MILIAN, et surtout des travaux de BLUM et de SCHWAB. L'usage de ce corps comme diurétique a d'ailleurs été à peu près abandonné, depuis la découverte des produits de la série aromatique. Le cyanure ayant une action très toxique sur le foie, des accidents graves avaient été notés, tout particulièrement par MARTIN qui en rapporte des cas très nets dans sa thèse en 1927.

Pratiquement, avec le mercure, le médecin se trouvait donc en présence d'un produit doué de propriétés diurétiques remarquables, mais que sa toxicité rendait impossible à utiliser. Aussi a-t-on cherché à créer des composés qui, tout en conservant leur pouvoir diurétique, soient assez maniables pour ne pas provoquer chez les oliguriques les accidents qu'amène ordinairement l'emploi du mercure à fortes doses.

Après de nombreuses recherches, ce problème a été résolu. La synthèse de plusieurs composés mercuriels a été réalisée et les résultats cliniques ont été très satisfaisants.

Le premier en date est introduit par ZIELER dans la thérapeutique en 1921 sous le nom de Novasurol : c'est une double combinaison d'oxymercuro-chloro-

phénylacétate de sodium et de diéthylmalonylurée. Il renferme 33,9 % de mercure.

BLUM et SWCHAB ne le jugent guère supérieur au cyanure. Sa toxicité est encore notable. Il provoque des gingivites et des coliques.

En l'associant toutefois au chlorure d'ammonium, on obtient d'intéressants résultats diurétiques.

NOVAKOVITCH qui, en France, a étudié le Novasurol (thèse de Nancy 1924), dit ses effets puissants et rapides. Le lieu d'action de ce produit ne serait pas le rein, mais les tissus, au niveau desquels l'eau et le chlorure de sodium sont mobilisés et libérés de leur combinaison colloïdale.

Beaucoup plus intéressant est le Salyrgan, composé découvert en Allemagne en 1923. Au dire de ses fabricants, sa formule serait l'acéto-mercurate de Salicylallylamidoacétate de soude. Toutefois, SCHMILD, qui a particulièrement étudié la question, ne la croit pas exacte. D'après lui, cette dénomination n'explique pas la présence d'un groupement méthoxylé, révélé, tant par la formule développée donnée par ses fabricants, que par l'analyse; d'autre part, elle semble indiquer la présence, fort douteuse pour lui, d'un reste acétique.

Objet d'études cliniques très nombreuses, auxquelles sont rattachés les noms de BRUNN, PAL, BERNHEIM, HERSCHKY, ROSENBERG, GRUNKE, ce produit paraît nettement supérieur au Novasurol.

Il provoque, aux doses de 1 à 2 centimètres cubes en injection intra-musculaire une diurèse abondante dans les vingt-quatre heures.

Chaque centimètre cube injecté a une teneur en mercure égale à celle de 4 centimètres cubes et demi de la solution de cyanure à 1 %.

Sa toxicité est minime, ce qui permet de l'employer chez des malades profondément atteints. Il paraît surtout réussir dans les cardiopathies.

Notons que ce produit a été utilisé en Allemagne sur terrain spécifique avec succès.

Dans la présentation, la maison BAYER qui le prépare écrit : « Le Salyrgan est un anti-syphilitique hautement actif. »

... De même que les sels de mercure inorganiques ionisés il exerce une action rapide et nette sur les manifestations spécifiques. De par la douceur de son action, le Salyrgan est plus que d'autres préparations mercurielles, indiqué chez les sujets débiles ou sensibles au point de vue des reins, de l'intestin...

... L'action diurétique énergique du Salyrgan, qui s'exerce sur les sujets sains, peut être mise à profit avec succès dans toutes les formes d'œdèmes cardiaques, dans les cardiopathies hydropigènes, la dégénérescence du myocarde, l'anasarque, etc... Il va de soi qu'une étiologie spécifique ne fait qu'indiquer plus expressément encore l'emploi des diurétiques mercuriels.

Cette manière de voir est confirmée par les auteurs.

SÉVIAN, dans un article récent, rapporte des succès obtenus avec l'aide du Salyrgan en terrain spécifique.

SCHLÉSINGER utilise ce produit dans les cardio-aortites arrivées à la période de décompensation,

lorsqu'il n'est plus possible d'employer le bismuth ni les composés usuels du mercure, et que d'autre part les tonicardiaques n'agissent plus. Dans ces cas graves, le Salyrgan, par son action à la fois diurétique et spécifique, a rendu d'éminents services à l'auteur qui le recommande.

D'ailleurs, cette action anti-syphilitique a été vérifiée par le laboratoire.

Expérimentalement, le Salyrgan exerce une action très prononcée sur les spirochètes de la syphilis. Chez le lapin, après une injection de 0 cc. 2 de la solution à 10 % par kilo de poids, et une seconde injection de 0 cc. 15 par kilo de la même solution, deux jours après, on peut voir disparaître les manifestations macroscopiques et microscopiques de la maladie chez l'animal en expérience...

Nous pouvons donc admettre la valeur antispécifique du Salyrgan, puisque les résultats de la clinique et du laboratoire sont également concluants.

Ceci présente un très grand intérêt du fait de l'analogie qui existe entre le produit allemand et le 440 B français. On ne peut guère douter qu'une action manifeste chez l'un ne se rencontre chez l'autre. Aussi ferons-nous grand cas de l'action antisiphilitique du Salyrgan dans notre recherche de la même propriété chez le Neptal.

LE NEPTAL

Ce diurétique mercuriel a été préparé par GIRARD, assistant de M. FOURNEAU au Laboratoire de Thérapeutique de l'Institut Pasteur, à Paris. On le nomma 440 B.

Il fut spécialisé et répandu dans le commerce par les Établissements Poulenc, sous le nom de « Neptal ».

Au cours de notre travail, nous désignerons indifféremment ce produit sous le nom de « Neptal » ou de 440 B.

Il est présenté en ampoules de 1 cc. et demi s'injectant par la voie intra-musculaire.

Un centimètre cube de Neptal représente une solution contenant :

Hydroxy-mercuri-propanolamide de l'acide	
ortho-carboxy-phénoxyacétique	0,092
Benzoate d'ammonium pur	0,15
Stovaine	0,005

Chimiquement, c'est donc un complexe mercurique hydroxylé de l'acide ortho-carboxy-phénoxyacétique en solution dans le benzoate d'ammonium. Il doit à cette particularité d'être parfaitement stable à l'air, à l'inverse du Salyrgan.

Nous avons vu de plus, précédemment, en parlant du Novasurol, que la présence de sel d'ammonium exerçait une influence notable sur la diurèse.

C'est une solution diluée de ce produit que nous proposerons comme médicament spécifique dans les cardio-aortites arrivées au stade de décompensation. Toutefois, avant d'aborder ce chapitre, nous tenons à nous étendre un peu sur le 440 B. Nous rappellerons les recherches faites sur sa toxicité, les théories émises concernant l'action diurétique mercurielle. Les résultats cliniques en nous en tenant aux cardiaques, puisque c'est cette catégorie de malades qui nous intéresse, enfin, l'opinion des auteurs concernant son action spécifique.

Ce rappel rendra plus facile à saisir les raisons qui nous poussent à utiliser le Neptal contre le trépônème, et nous aidera à tirer nos conclusions.

Toxicité. — La toxicité était le grand obstacle à l'utilisation des composés mercuriels; aussi, des études très complètes ont été faites dans ce sens sur le Neptal.

Elles sont dues à GIRARD, et elles sont rapportées dans la thèse de SCHMIDL. Nous en reproduirons l'essentiel.

Ces expériences ont été faites sur le lapin, et voici, d'après M. FOURNEAU, leurs conclusions :

« Ce qui complique singulièrement les essais de chimiothérapie dans le domaine du mercure, c'est la forme de l'intoxication. En général, ces dérivés ne provoquent pas d'effets généraux sur la respiration, le système nerveux central, la circulation, etc... sauf à des doses très élevées; ils agissent principale-

ment sur l'intestin, sur les reins, sur les fonctions hépatiques en troublant fortement les phénomènes digestifs.

Les animaux peuvent survivre longtemps à l'administration d'une dose sûrement mortelle. On voit des lapins, par exemple, végéter pendant deux mois à la suite de l'injection d'une faible quantité de salicylate de mercure (ou de n'importe quel autre sel); leur poids diminue de jour en jour; ils atteignent avant de mourir un degré de cachexie effrayant, ne gardant littéralement que les os et la peau. Pendant tout ce temps, ils sont souvent débarrassés de leurs lésions infectieuses (chancres, spirilloles), mais on conçoit que le rapport entre l'action thérapeutique et la toxicité soit difficile à établir et qu'il puisse varier d'un expérimentateur à l'autre.

On devrait donc se mettre d'accord sur ce qu'on entend par toxicité d'un produit mercuriel. En général, quand l'amaigrissement dure plus de six à huit jours, les lésions sont permanentes, et l'animal ne reprend jamais l'état normal; aussi, on pourrait dire que la dose tolérée est celle qui ne fait pas maigrir plus de huit jours, après quoi il doit reprendre peu à peu son bon état antérieur.

La dose toxique est la dose minima nécessaire pour amener la mort d'un kilo de lapin dans la semaine qui suit l'injection, l'animal qui résiste et reprend du poids vers le septième jour étant pratiquement sauvé. »

Voici les résultats détaillés des expériences concernant le 440 B.

Sur le lapin, par voie veineuse :

Lapin A. 80.

28/2/27 : Poids : 2 kg. 610, inj. de 0 cc. 5 de sol. à 10 %
2/3/27 : — 2 kg. 310
5/3/27 : — 2 kg. 140
7/3/27 : — 1 kg. 990 (matin).
7/3/27 : — 2 kg. 200 (soir). On donne à boire à l'animal.
8/3/27 : — 2 kg. 260
9/3/27 : — 2 kg. 440
10/3/27 : — 2 kg. 460
11/3/27 : — 2 kg. 470. A survécu.

En solution à 10 %, la dose toxique est supérieure à 0 cc. 2 par kilo.

Lapin A. 81.

28/2/27 : Poids : 2 kg. 800, inj. de 0 cc. 8 de sol. à 10 %
2/3/27 : — 2 kg. 540
5/3/27 : — 2 kg. 535
7/3/27 : — 2 kg. 390 (matin). On donne à boire à l'animal.
7/3/27 : — 2 kg. 590 (soir).
8/3/27 : — 2 kg. 600
9/3/27 : — 2 kg. 790
10/3/27 : — 2 kg. 740. A survécu.

En solution à 10 % : dose toxique supérieure à 0 cc. 29 par kilo.

Lapin A. 82.

28/2/27 : Poids : 3 kg. 590
2/3/27 : — 3 kg. 320
5/3/27 : — 3 kg. 140
7/3/27 : — 3 kg. (matin). On donne à boire à l'animal.
7/3/27 : — 3 kg. 270 (soir).
8/3/27 : — 3 kg. 500
9/3/27 : — 3 kg. 400
10/3/27 : — 3 kg. 470. A survécu.

En solution à 10 % : donc toxique supérieure à 0 cc. 22 par kilo.

Il est intéressant de signaler, suivant une observation de M. le Dr A. GIRARD, que le facteur toxicité peut être influencé considérablement par l'alimentation (lapins A. 80, A. 81, A. 82).

Il apparaît donc comme indispensable de donner à boire aux animaux, car les phénomènes d'anorexie pour l'alimentation solide sont si intenses qu'ils n'absorbent plus rien. Il se produit aussi une déshydratation qui ne peut être comblée et fausse les résultats.

Il résulte que la toxicité du 440 B est supérieure à 0 cc. 29 par kilo d'animal. Elle est voisine de celle du Salyrgan (0 cc. 3).

KAYSER, dans sa thèse de 1931 pour l'obtention du grade de docteur en pharmacie, rapporte des résultats identiques. Expérimentant le Neptal chez le chien, l'animal a supporté sans troubles apparents deux injections de Neptal faites par la voie intra-musculaire, à six jours d'intervalle, alors que le tiers seulement du mercure contenu dans la première injection était éliminé par les urines. Cela signifie que 6 mgr. de mercure injectés par voie intramusculaire sous forme de Neptal, ne présentent pas de toxicité pour 1 kilo de chien (l'animal avait un poids de $P = 12$ kg. 500).

Ces résultats remarquables permettent d'injecter sans risques d'intoxication une solution qui contient 37 mgr. de mercure par centimètre cube, alors que la solution usuelle de cyanure ne contient que 7 mgr. 93.

Le mécanisme de diurèse. — Il y a fort longtemps que les auteurs s'efforcent d'interpréter l'action diu-

rétique du mercure, et toutes sortes d'explications ont été données.

Les premières en date, qui remontent au ^{xvii}e siècle, font intervenir les propriétés physiques du mercure. Nous les empruntons à NOVACOVITCH; elles sont vraiment curieuses. Elles se ramènent aux idées suivantes : le mercure est un désobstruant. Ses globules, fort pesants, divisent le sang par leur masse; il agit surtout par son poids et par son extrême divisibilité, il s'amalgame pour ainsi dire avec la lymphe et avec les humeurs, les divise, et pénètrent dans les plus petits vaisseaux; il dérachine et chasse ainsi toutes les mauvaises humeurs qui sont expulsées avec la salivation, la diarrhée, la diurèse qu'ils provoquent.

Jusqu'à ces temps derniers, malgré les travaux de JENDRASSIK, de GERMAIN SÉE, de PATON, de ROSENKEIN, de BLUM et de SCHWAB, le mécanisme de la diurèse mercurielle était demeuré bien obscur.

Les beaux résultats obtenus avec les composés de la série aromatique, et plus particulièrement avec le 440 B, ont de nouveau attiré l'attention sur cette diurèse.

Cette question, d'ailleurs, s'est révélée très délicate.

On a bâti plusieurs théories, dont nous exposerons les données générales d'après DURON qui a remarquablement présenté la question dans sa thèse de 1928, et d'après KAYSER. On a tout d'abord considéré la diurèse comme le résultat d'une intoxication par le mercure — il est simple de songer à une irritation de la cellule rénale — mais l'arrivée des composés cycli-

ques est venu tout bouleverser et comme le fait remarquer SCHMIDL :

« Le fait que des modifications structurales, même minimales, permettent de faire varier, dans une large mesure, la propriété diurétique des composés mercuriels, en modifiant leur toxicité, est une acquisition extrêmement importante dans l'étude de cette classe encore peu connue de médicaments.

« Jusqu'ici, il était permis de se demander si l'activité thérapeutique de ces corps n'était pas simplement fonction de leur teneur en mercure, ou, en d'autres termes, de leur toxicité. On pouvait, en effet, considérer l'action diurétique comme conditionnée par une surintoxication; il se produirait, par exemple, une irritation sur les éléments du système réticulo-endothélial du rein.

« La possibilité de dissocier l'action diurétique de l'action toxique ne permet plus de conserver cette hypothèse.

« Il semble donc que, tout en ne méconnaissant pas une certaine part au rein dans le mécanisme de la diurèse, il faille chercher ailleurs pour l'expliquer complètement. »

A la suite d'observations très complètes, DURON met en valeur le rôle du foie :

« Nous pouvons également, semble-t-il, envisager sous un autre angle, le problème de la diurèse, fonction de l'activité fonctionnelle du foie, en admettant qu'une élaboration plus complète de l'urée n'est pas étrangère à la production de cette diurèse. Les propriétés diurétiques de l'urée, en effet, ne sont plus à

démontrer, et il n'est pas invraisemblable d'évoquer le rôle de cette substance parmi les facteurs extra-rénaux de la diurèse. Par contre, il est des cas où le Neptal exerce une action nuisible sur la fonction protéolytique, où nous assistons à une chute du coefficient azoturique. L'insuffisance hépatique est arrivée à un terme trop avancé pour que le foie soit en état de réagir au coup de fouet et à la stimulation que produit le traitement mercuriel; celui-ci ne réveille plus l'activité des cellules du foie, mais aggrave leurs lésions. Le Neptal est alors contre-indiqué, son action est néfaste. »

Cette explication intéressante est encore complétée par le fait que le Neptal serait capable de modifier l'hydrophilie des tissus.

Les injections de sels mercuriels produisent une modification de l'équilibre aqueux des tissus. La boule d'œdème met le maximum de temps à se résorber dans les heures qui suivent l'injection.

Il est vraisemblable d'admettre qu'il se produit rapidement une désimbibition des albumines des tissus (celles-ci ne paraissent plus capables de retenir toute leur eau qui doit probablement passer dans le sang), l'élimination par voie rénale est alors rendue possible.

Enfin les sels mercuriels agissent sur le métabolisme du calcium dont le taux dans le sang est sensiblement augmenté et dont les propriétés diurétiques ne sont plus à démontrer.

KAYSER, qui a longuement étudié la question, considère comme valables les arguments fournis par l'une et l'autre théorie (rénale et extra-rénale).

La fixation élective et très rapide du mercure sur le rein, ainsi que les lésions histologiques qui en résultent, sont des arguments non sans valeur.

D'autre part, les modifications de la chlorémie en l'absence d'effet diurétique, la diminution de l'hydrophilie des tissus, les variations de la composition du sang après l'injection, chez un animal néphrectomisé, lui apparaissent également preuves irréfutables d'une action tissulaire du Neptal.

Et il conclut que suivant les individus et l'état de leurs organes (rein, foie), l'une ou l'autre action peut prédominer, se traduisant à l'extérieur par une augmentation de la diurèse, ou lorsque celle-ci ne varie pas, par des modifications de la composition chimique de l'urine, du sang, et éventuellement des transsudats.

Nous pouvons donc dire que le mécanisme de la diurèse mercurielle est fort complexe, et qu'actuellement il n'est pas encore tout à fait mis en lumière. Tout ce que nous pouvons avancer, c'est qu'il paraît certain que le Neptal possède à la fois une action rénale et une action extra-rénale.

Les résultats cliniques. — Dans la pratique courante, le Neptal, tel qu'il a été présenté jusqu'alors, en ampoules de 1 cc. 5 d'une solution à 9,2 %, est utilisé en injection intramusculaire profonde.

On note assez souvent une réaction douloureuse, d'ailleurs peu intense, et facilement supportée.

La voie veineuse, elle, est indolore; mais des phénomènes de sclérose se produisent facilement, du moins avec la solution usuelle à 9 %.

En injection sous-cutanée, l'effet diurétique, selon SCHMIDL, est retardé et amoindri. De plus, sous cette forme, les injections sont nettement douloureuses.

On doit soigneusement éviter de faire la piqûre dans une région oedématiée.

On s'abstiendra, chez les grands insuffisants, hépatiques, chez les malades qui font de la rétention azotée, chez les fébricitants. Les doses qui permettent d'obtenir les meilleurs résultats, varient entre 0 cc. 8 et 1 cc. 3.

Ce produit a été expérimenté par de très nombreux auteurs et les résultats concordent.

L'action diurétique commence à se manifester de une à trois heures après la piqûre. Elle devient maxima six à dix heures après l'injection et dure de vingt-quatre à trente-six heures.

La débâcle urinaire obtenue se chiffre à 2 ou 3 litres dans les cas moyens; mais on a noté des polyuries atteignant 6 à 7 litres pour vingt-quatre heures.

Il se produit généralement de trois à dix jours après la première injection une reprise de la crise, nettement inférieure, toutefois, à la première.

Le mécanisme de ces diurèses secondaires, comme l'intervalle observé entre les deux poussées, demeure d'ailleurs inconnue pour nous, et inexplicable en l'état actuel de nos connaissances.

Il nous faudrait en effet, comme le dit SCHMIDL, connaître d'une façon plus précise l'action de ces diurétiques, et en particulier sous quelle forme le mercure se trouve être actif, c'est-à-dire, s'il reste

bien dans l'organisme sans modification, aussi longtemps que dure son action diurétique, ou si, au contraire, des réactions surviennent dans l'économie pour le rendre actif, tant au bout de quelques heures qu'après l'intervalle observé avant la reprise secondaire.

En même temps que l'augmentation de la quantité des urines, on remarque toujours une élimination chlorurée considérable.

Des malades de SCHMIDL qui éliminaient de 2 à 16 grammes dans les vingt-quatre heures, éliminent après l'injection des quantités comprises entre 8 et 45 grammes.

Notons que la concentration de l'urine en chlorure de sodium ne change que très peu.

Nous ne reprendrons pas l'étude des indications du Neptal, même schématiquement; elle est trop considérable, et celle-ci nous écarterait sans profit de notre sujet. Nous nous occuperons seulement de ce qui concerne les cardiopathies, puisque ce sont elles qui nous intéressent. Nous lirons les auteurs. Nous analyserons les faits, et nous chercherons à nous rendre compte si parfois les beaux résultats obtenus ne prouveraient pas qu'à l'action diurétique, le Neptal ajoute le pouvoir anti-syphilitique des sels de mercure.

Le Neptal dans les cardiopathies. — Lorsque l'on emploie le Neptal dans les maladies du cœur, c'est généralement à la phase finale d'insuffisance cardio-hépatorenale, lorsque le malade dyspnéique, infiltré

d'œdèmes, oligurique, ne réagit plus à la médication habituelle.

Dans ces conditions déplorables, le Neptal a donné des résultats magnifiques.

De nombreuses observations ont été publiées; plus loin, nous en exposerons nous-même quelques-unes. Nous nous contenterons de rapporter ici l'opinion de quelques auteurs, parmi ceux qui se sont le plus occupés de la question.

SCHMIDL, BELLITRANDI, DROUET rapportent que cette médication a fait disparaître des œdèmes considérés comme irréductibles.

PUJOL cite un cas où la rétention hydrique datait de quinze mois. RIMBAUD, CHARDONNEAU et ARNAL ont utilisé le 440 B chez cinq malades âgés, insuffisants cardiaques graves avec œdèmes étendus. Les toni-cardiaques, qui agissaient très favorablement sur leur état circulatoire, n'avaient pas d'influence sur leurs œdèmes. Le Neptal, toujours parfaitement supporté, en particulier par un vieillard dont l'état présent a la plus grande gravité, a eu une action passagère, mais très énergique sur la diurèse. Il a fait fondre en quelques jours des œdèmes considérés jusqu'alors comme irréductibles.

L'élimination urinaire est passée en vingt-quatre heures dans deux cas, de 1.000 à 6.000 cc., de 2.000 à 6.000 cc. De véritables décharges chlorurées ont été observées; les chlorures de vingt-quatre heures passant de 5 à 34 gr. dans un cas, à 57 gr. dans un autre cas. Ils ont observé d'autre part, comme l'ont décrit plusieurs auteurs, une reprise soudaine, moins

accentuée, mais plus prolongée de la diurèse et la réactivation de certains diurétiques, la théobromine en particulier.

Ils estiment qu'à condition d'observer les contre-indications, de ne point le prescrire aux brightiques à rétention azotée, le 440 B appliqué chez les insuffisants cardiaques avec œdèmes, facilite l'action des toni-cardiaques; il peut rendre de très grands services.

BLANDEL écrit : « En pratique courante, nous pensons que la médication diurétique se résume en trois médicaments : la théobromine, la scille, le Neptal.

... Le Neptal, c'est le médicament héroïque de l'œdème cardiaque. Avec la digitaline et l'ouabaine, il représente la triade thérapeutique de l'asystolie. A notre avis, ou son emploi n'est pas assez répandu, ou il l'est trop tardivement, ou il n'est pas assez répété.

Dans le service du Dr LIAN, le Neptal est prescrit très fréquemment, et il n'a jamais été constaté d'accidents.

L'action du Neptal est rapide et massive.

Rapide, car elle se produit parfois une heure, souvent deux heures après l'injection. Elle est massive, car elle provoque dans les vingt-quatre heures qui suivent une diurèse variant de 2 litres à 5 litres, en moyenne 2 litres et demi à 3 litres. Elle soulage donc très rapidement le malade.

Il ne nous a pas semblé d'ailleurs que l'importance de cette diurèse soit proportionnelle à la quantité de médicament injecté; et avec la moitié de l'ampoule et le tiers, on obtiendra les mêmes résultats qu'avec l'ampoule entière.

La diurèse ainsi provoquée est variable selon les malades et chez un même malade, elle est de quantité très variable.

C'est ce qui fait que si une injection de Neptal semble avoir été peu efficace, on ne peut en rien préjuger de la suivante; il faut la recommencer trois jours après.

Le Neptal doit être appliqué systématiquement dans l'asystolie débutante et confirmée.

On intercalera entre deux injections intraveineuses d'ouabaine ou de digitaline une injection de Neptal.

Selon la gravité du cas (œdème, épanchement), on poursuivra une telle thérapeutique plus ou moins longtemps.

L'injection de Neptal, en provoquant des diurèses répétées, entraîne une fonte rapide des œdèmes et un assèchement des épanchements.

Aucune observation n'est peut-être plus typique que celle-ci :

Une de nos malades était atteinte d'insuffisance ventriculaire gauche, avec hypertension artérielle, à la suite d'une grossesse terminée par une césarienne à cause de la gravité de son insuffisance cardiaque. Elle était en pleine asystolie, avec un œdème extrêmement marqué des membres inférieurs et de l'ascite. Toute injection intra-veineuse était impossible chez elle; la digitaline et la théobromine restaient sans effets. Grâce au Neptal qui entraîna une diurèse de 3 à 4 litres, cette malade actuellement va bien et a vu son asystolie disparaître complètement. Il a fallu une totalité de 120 injections de Neptal en l'espace de quinze mois pour arriver à ce résultat chez cette malade pour laquelle on avait, au début, porté un pronostic fatal.

Le Neptal peut être injecté à tous les cardiaques, quels qu'ils soient. Ce n'est pas un médicament dangereux. Il ne faut pas attendre un stade avancé de l'insuffisance cardiaque pour l'employer, comme on le fait trop souvent. Toutefois, chez les hypertendus, susceptibles de présenter une néphrite chronique, ou chez les sujets atteints d'endocardite maligne (OSLER) dont les reins sont souvent touchés, il faut se méfier et s'abstenir. Cependant, si les tonocardiaques et les autres diurétiques n'agissent plus, et que la situation semble désespérée, il nous semble qu'on peut agir avec prudence en tâtant la susceptibilité rénale du malade.

En somme, grâce au Neptal, nombre de cardiaques ont pu être sauvés de l'asystolie, et ont pu être prolongés pendant très longtemps. Le Neptal nous apparaît donc comme une médication héroïque dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Grâce à lui, on peut faire disparaître sans douleur, et rapidement des α dèmes cardiaques souvent énormes. En outre, il a permis de supprimer définitivement cette thérapeutique effroyable qui consistait à drainer l' α dème des membres inférieures par la Méthode des tubes de Southey.

Bien entendu, le Neptal n'exclut pas la diététique classique de l'asystolie qui consiste dans la restriction des liquides et le régime déchloruré. »

D'après MOUGEOT : « l'injection d'un sel de mercure, tel que le Neptal rend les plus grands services. Certes, il arrive que, sur trois malades, dont les cas paraissent cliniquement superposables, l'un deux ne réagisse

aucunement au diurétique mercuriel. Mais, dans les deux autres cas, la chasse hydrique sera un élément capital du succès. »

D'après POUMAILLOUX :

« Le Neptal employé à la manière classique, c'est-à-dire injecté à la dose de 1 cc. 5, par voie intramusculaire, déclanche presque toujours une forte crise urinaire.

Personnellement, depuis plusieurs années déjà, je l'utilise par voie intraveineuse à dose faible (1/4 à 1/2 cc.) et mélangé dans la même seringue à de l'ouabaïne. L'ouabaïne est continuée tous les jours. Le Neptal repris tous les trois ou quatre jours.

On obtient de la sorte un accroissement modéré de la diurèse, mais qui persiste, à peu de chose près, les jours suivants, et en dix jours, on obtient une crise urinaire en escalier, et une fonte rapide des œdèmes, même étendus.

L'échec du Neptal m'a toujours paru être d'un très mauvais pronostic.

Le Neptal ne doit jamais être donné chez des oliguriques sans œdèmes, où il ne donne aucun résultat, et détermine au contraire des signes manifestes d'intolérance. »

RICHARD utilise le Neptal à doses normales, d'abord comme traitement d'attaque, puis à doses réfractées, comme traitement d'entretien.

YACOËL apprécie fort le Neptal qu'il considère comme le plus puissant des diurétiques. « Peu toxique, et d'action rapide, le 440 B provoque des diurèses

impressionnantes allant jusqu'à 4, 5 et même 6 litres d'urines par jour.

« Il y a lieu toutefois de s'en abstenir chez les hyper-azotémiques, les cachectiques et les fébricitants... »

Le Neptal « médicament héroïque » est donc capable de sauver des situations désespérées.

Il doit faire partie de la thérapeutique, comme adjuvant des tonicardiaques classiques et de la théobromine. L'association Neptal-Ouabaine est particulièrement recommandable.

Neptal et syphilis. — Le Neptal, sel mercuriel, mettant en circulation dans l'organisme une quantité importante de ce métal, il est logique de se demander si ce produit n'aurait pas une action spécifique.

L'étude de ce composé a mis en valeur la propriété diurétique du mercure. La physiologie l'a individualisée.

Mais nous savons que, si dans les composés cycliques la toxicité est amoindrie, elle n'a pas totalement disparu.

On peut donc penser qu'une autre des propriétés du mercure, la plus connue, l'action spécifique, existe encore, elle aussi. L'important est de savoir si elle est encore assez active pour avoir une valeur curative.

Ceci présente un grand intérêt, car affirmer la valeur anti-syphilitique du Neptal, c'est faire faire un véritable progrès à la thérapeutique.

Du fait, en effet, de sa faible toxicité, le Neptal pourrait s'employer là où depuis longtemps on a

renoncé au traitement, les composés usuels ne pouvant plus être supportés.

C'est le cas réalisé par les cardio-aortites spécifiques arrivées aux phases finales de l'évolution, et le malade condamné inéluctablement verrait naître un nouvel espoir.

Dès les premières observations, les auteurs avaient remarqué l'excellence des résultats obtenus en terrain syphilitique par le Neptal. « Le maximum d'action était obtenu chez les malades entachés de syphilis ».

SCHMILD, dans sa thèse, avait déjà fait la même constatation, et il concluait aux propriétés spirillicides du 440 B.

BELLITRANDI est également affirmatif.

Tout dernièrement, DUMAS, de Lyon, parlant de la thérapeutique cardiaque, écrit dans la *Vie Médicale* :

« ... Une place à part doit être faite au plus puissant des diurétiques, au Neptal. On sait quelles formidables diurèses atteignant parfois jusqu'à 10 litres, on peut obtenir avec lui chez les malades en état d'anasarque, dont le rein n'est pas gravement lésé.

Il nous a semblé que le Neptal qui est un sel mercuriel possède une action véritablement élective, quand il s'agit de cardiopathies syphilitiques.

Nous avons le souvenir d'une malade atteinte d'aortite spécifique avec gros foie, légère ascite, œdème des membres inférieurs réagissant mal à la digitale, que le Neptal a débarrassée complètement et pendant longtemps de ses œdèmes. »

Si on examine de près la question, si l'on se souvient

des composés proches : le Novasurol, qui a connu quelque succès en terrain spécifique, et surtout du Salyrgan, homologue allemand du Neptal, dont l'action antisypilitique indiscutable a été prouvée par les résultats cliniques et contrôlée par le laboratoire, on est amené à envisager une action double : diurétique et spécifique, s'additionnant d'ailleurs, et expliquant l'excellence et la durée des résultats obtenus auprès des œdèmes cardiaques d'origine sypilitique, par le Neptal.

SCHMIDL, qui est sans doute l'auteur qui s'est le plus occupé de ce produit, n'a pas manqué de s'engager dans cette voie.

Reprenant les observations publiées dans sa thèse, il montre qu'en effet les plus beaux résultats thérapeutiques obtenus l'ont été chez des malades spécifiques.

Voici d'ailleurs l'essentiel d'un article publié par lui dans *La Revue Médicale de Biarritz* où sont exprimées ses idées concernant la valeur du Neptal comme antisypilitique :

« ... Nous avons rappelé que, d'une manière générale, les sels de mercure sont doués de propriétés diurétiques, et le 440 B plus que tout autre. Depuis, nous avons remarqué que les plus belles diurèses obtenues étaient presque toujours l'apanage de sypilitiques plus ou moins notoires, et que, chez ces malades, les aveux ou une recherche systématique des antécédents, des stigmates nous ont presque toujours permis d'affirmer la syphilis.

De toute évidence, nous n'avions pas, étant atta-

ché à la seule recherche de la diurèse, prêté toute l'attention désirable à cette forte proportion de syphilitiques plus ou moins anciens. Mais, en revoyant les faits avec un certain recul; nous avons été tout naturellement conduit à pratiquer la recherche systématique, en même temps que nous faisons le classique dosage de l'urée sanguine, des réactions de Bordet-Wassermann (ou leurs homologues), et à refaire quelque temps après l'injection de 440 B ces mêmes réactions. Nous n'avons alors été nullement surpris de noter, en même temps que les améliorations cliniques, une tendance rapide à la négativation de ces réactions humorales, ou au contraire à leur réactivation (dans un seul cas, trente jours après une injection de 1 cc. 5 environ de 440 B).

Ces résultats ne sont pas surprenants, car, en injectant à des syphilitiques du 440 B, nous mettons en circulation dans leur économie un sel de mercure qui, sous une forme soluble, sans risque d'intoxication, représente une dose massive de mercure métallique. En effet, chaque centimètre cube de 440 B contient 37 mgr. de mercure métal, alors que la solution usuelle de cyanure de mercure n'en contient que 7,93. Or, il est d'usage d'injecter près de 2 cc. de 440 B.

C'est donc, en une seule injection, une dose environ dix fois supérieure à celle utilisée d'ordinaire avec le cyanure que nous mettons à la disposition de l'organisme du patient pour lutter contre le trépô-nème.

Il est prouvé que ce sel passe très rapidement dans la circulation générale et se répand ainsi dans l'orga-

nisme tout entier, manifestant en deux heures environ son action sur le foie et le rein.

La diurèse primaire en est le témoin fidèle. Mais cette action continue souvent à se manifester pendant des temps plus ou moins longs, parfois plusieurs mois; les diurèses secondaires, observées par la plupart des cliniciens en sont la preuve.

Quoique les doses de mercure métallique injectées soient considérables, dès qu'on ne recherche plus la seule action diurétique du 440 B, mais ses propriétés spécifiques, rien ne s'oppose plus au renouvellement des injections, et l'atténuation progressive et rapide de la diurèse qui résulte de ce renouvellement ne présenterait plus d'inconvénient.

Aussi, nous n'hésitons pas à conseiller le renouvellement des doses de 440 B, mais en laissant entre elles un intervalle d'une huitaine de jours, délai suffisant pour éviter une diminution trop rapide de l'importance de la diurèse que jusqu'à nouvel ordre nous ne devons pas rejeter, et suffisant également pour permettre une accumulation du mercure.

Cette répétition des doses avec le 440 B ne présente aucun danger d'intoxication. En effet un de nos malades a reçu, en trois mois, une dose de soixante centigrammes de mercure métallique sans présenter de troubles, une telle dose n'aurait vraisemblablement pas été supportée sans incident avec les sels de mercure habituellement employés.

Mais, en dehors de sa constitution propre et de sa riche teneur en mercure métallique, le 440 B agit également en raison de la sensibilité actuelle du tré-

ponème au mercure; car ainsi que l'ont bien remarqué nos maîtres de Saint-Louis, si, depuis quelques années, la syphilis devient de plus en plus arséno et bismutho-résistante, elle est, par contre, beaucoup plus sensible au mercure. Ce médicament a été, en effet, négligé au profit de l'arsenic et du bismuth, trop souvent administrés à doses insuffisantes ou trop espacées, et de ce fait des résistances thérapeutiques se sont installées.

Enfin, il ne faut pas oublier que le mercure a toujours été et reste sous toutes ses formes le médicament de choix des syphilis viscérales et en particulier rénales et hépatiques.

C'est là, pour nous, une raison de plus pour attribuer au 440 B les résultats parfois surprenants que nous venons de rappeler. »

Et SCHMIDL conclut :

Pour en obtenir le maximum d'action anti-syphilitique, il faudra probablement employer le 440 B sous une forme légèrement différente de sa présentation actuelle.

Jusqu'à nouvel ordre, on peut employer sans danger le 440 B comme médicament spécifique en s'entourant des précautions d'usage au cours du traitement.

C'est guidé par le même esprit que M. le Dr Louis MATHIEU, médecin des Hôpitaux de Nancy, a essayé un traitement par le Neptal des cardio-aortites spécifiques.

Il a bien voulu nous confier ses observations.

Ayant remarqué l'amélioration nette et durable apportée par le Neptal à des cardiaques syphilitiques,

il a utilisé ce produit, non plus comme diurétique, mais pour son action anti-spécifique.

Un traitement de longue durée, comprenant des séries de piqûres, a été pratiqué. Pour éviter la répétition de l'action brutale, le Neptal a été utilisé en solution faible, spécialement préparée pour ces recherches par les Laboratoires Poulenc. Cette nouvelle solution titre 2 et 3 %.

Nous allons rapporter ces observations et voir les considérations qu'elles entraînent, relativement à la valeur anti-spécifique du Neptal.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1. — Malade syphilitique, hypertendue, arrivée progressivement à un degré d'asystolie avancé. Les toni-cardiaques usuels n'ayant plus d'effets, on essaye le Neptal à 9 %, puis ultérieurement à 2 et 3 %. Les résultats obtenus se maintiennent excellents depuis 1930. (L. MATHIEU, *Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} septembre 1934.)

M^{me} Ki..., traitée il y a quatre à cinq ans pour hypertension artérielle aux environs de 23/12, avec obésité et troubles circulatoires périphériques de type érythrocyanotique, ayant entraîné des ulcérations de la face dorsale des bras et de la région sus-malléolaire.

En septembre 1930, apparaissent des œdèmes aux membres inférieurs et de la dyspnée d'effort. A ce moment, le D^r BAUDOT note : inégalité pupillaire avec irrégularité des pupilles; réflexes photomoteurs diminués à droite et à gauche; réflexes à 1 l'accommodation convergente normaux; hémianopsie homonyme droite, avec rétrécissement du champ visuel plus accentué à droite.

Fonds d'yeux normaux.

V. O. D. : 4/10 sans verre, 10/10 avec I. D.

V. O. G. : 7/10 sans verre, 9/10 avec 0, D 5.

En 1931, hyposystolie avec œdèmes, bruit de galop et dyspnée de décubitus; asystolie progressive en 1932.

La digitale, l'ouabaïne intraveineuse, la convallatoxine, les diurétiques habituels ne donnent que des rémissions transitoires.

Le 4 mars 1932, un électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale à 96, régulière, sans autre altération qu'une onde T négative, dans les dérivations I et II.

Le 18 mars 1932, l'adonidine que nous lui prescrivons, sur les conseils de M. le professeur ÉTIENNE, lui apporte un soulagement plus prolongé.

Cependant, l'anasarque reparait, et, à la suite d'une deuxième série d'injections de convallatoxine, une ascite l'accompagne, nécessitant deux ponctions de 5 à 6 litres pendant l'été.

En 1932, une série d'injections de Neptal usuel à 9,2 % (en ampoule de 1 cc. 5), entraîne une débâcle avec assèchement de l'ascite. Une deuxième série d'injections, en novembre 1932, associée au traitement cardio-tonique classique, assure à la malade un équilibre circulatoire satisfaisant.

Cet état de détente persiste pendant plus d'un an.

En 1933, on ne note plus de crises nocturnes de dyspnée paroxystique avec toux spasmodique et râles œdémateux aux bases; les jambes ne sont plus œdématisées, malgré la persistance du bruit de galop et d'une hypertension variable. On note les chiffres de 17/11, 18/10, 20/9.

En septembre 1933, le Dr BAUDOT note, outre un signe d'Argyll-Roberston et une hémianopsie homonyme droite, une iridocyclite aux deux yeux, avec légère baisse de l'acuité visuelle, sans lésions des fonds d'yeux.

Au traitement tonicardiaque, on joint l'usage d'un traitement hydrargyrique par voie buccale. Néanmoins, au début de 1934, les accidents hyposystoliques réapparaissent.

M^{me} Ki... refait, en février 1934, de la dyspnée nocturne, avec réapparition des œdèmes. Le 3 mars, une injection intraveineuse d'un quart de milligramme d'ouabaïne ne modifie pas le taux habituel de la diurèse (1.250 environ). Le 5 mars, injection intraveineuse d'un quart de milligramme d'ouabaïne, et injection intramusculaire d'un tiers d'ampoule de Neptal à 2 %. La diurèse s'élève à 3 litres dans les vingt-quatre heures suivantes.

Même traitement le 7 mars, sauf que l'on injecte les deux

tiers de l'ampoule de Neptal à 2 %; la diurèse quotidienne se maintient à 2 l. 500, puis à 2 l. 250.

Le 9 mars de même; l'ampoule de Neptal est injectée tout entière. La diurèse atteint encore 2 l. 250 dans les premières vingt-quatre heures, et s'abaisse le lendemain à 1 l. 500. Le même traitement, pratiqué le 11 mars, ne modifie plus le taux des urines qui dépasse à peine 1 l. 500. Tout œdème et tout malaise ont d'ailleurs disparu.

Après un répit de deux mois seulement, réapparition de l'infiltration œdémateuse, et même sans doute d'un peu d'ascite.

Le 23 mai, la diurèse est de 1 litre environ; après injection d'une ampoule d'ouabaine et d'une ampoule de Neptal à 3 %, elle remonte à 3 l. 500 le lendemain, et à 2 l. 500 le surlendemain.

Même traitement le 25 mai, suivi du même taux de la diurèse. Le 29 mai, même injection; diurèse de 2 l. 500, puis de 1 l. 750. Enfin, dernière injection le 2 juin, suivie d'une diurèse de 2 litres le premier jour et de 1 l. 500 le deuxième jour.

La malade, dont les œdèmes ont fondu, a retrouvé son souffle; mais il est à craindre que l'effet du traitement ne se prolonge plus aussi longtemps qu'antérieurement.

M^{me} Ki... présente à nouveau, en octobre, de la dyspnée avec œdème et ascite.

Une série de six injections intraveineuses de Neptal-ouabaine fait disparaître tous les malaises, et par une diurèse de 3 litres après chaque injection, fait résorber les œdèmes et l'ascite.

Fin mars 1935, l'équilibre hydrique et cardio-musculaire est normal avec tension artérielle de 17/8.

OBSERVATION n° II. Malade atteinte d'artérite pulmonaire syphilitique, en pleine insuffisance cardiaque. Échec de la thérapeutique habituelle; elle est traitée depuis 1931 avec succès par le Neptal à 9 %; puis secondairement par les solutions faibles. (L. MATHIEU. *Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} septembre 1934.)

Est adressée par M. le Dr THIRIET, le 26 mars 1931. La malade se présente sous l'aspect d'une cardiaque noire, en état de dyspnée telle qu'elle ne peut respirer qu'assise. Infiltration

oedémateuse formidable. Malgré les traitements toni-cardiaques classiques et toute la gamme des diurétiques usuels, oligurie extrême avec urines foncées ne contenant d'ailleurs que de légères traces d'albumine.

Mise au régime hydrique, elle urine 300 cc. dans les premières vingt-quatre heures; injection au Neptal usuel qui amène une débâcle de 5 l. 250 le jour suivant et de 2 l. 400 le surlendemain; après quoi, la diurèse quotidienne retombe successivement à 900, puis 200 et 500 cc.; elle se relève à 2 l. 600 après une deuxième injection de Neptal, et dès lors se tient aux environs de 2 litres avec un régime végétarien déchloruré et restriction des liquides au-dessous d'un litre.

Elle rentre chez elle le 15 avril; tout oedème ayant disparu et avec une grosse diminution de la cyanose. L'auscultation du cœur est absolument normale.

Revue le 22 mai 1931, elle a conservé une bonne diurèse; les oedèmes n'ont pas reparu, la cyanose reste encore marquée, surtout au moindre effort. La tension artérielle est de 15/10. Le volume du foie est normal.

L'orthodiagramme montre une ombre rappelant l'aspect du cœur en sabot, avec légère augmentaiton de ses diamètres.

Le seul diagnostic possible est celui d'artérite pulmonaire syphilitique.

L'analyse du sang (décembre 1934, effectuée par M. le D^r VERRAIN) donne les chiffres suivants.

Numération globulaire : globule rouges : 4.660.000;
globules blancs : 8.400,
hémoglobine : 95 %.

Urée : 0,37.

Acide urique : 0,061.

Cholestérol : 1,62.

Albumine : 91,25.

B. W. : Bauer-Hecht : positive faible.

Calmette-Massol : positive (fixe 5 unités).

Jacobstahl : positive.

Kahn : positive faible.

L'année 1932 se maintient excellente.

En décembre seulement, l'œdème reparait, très marqué. La tension artérielle est alors de 15/9; il existe un bruit de galop au niveau de l'appendice xyphoïde; la cyanose est extrême; les urines contiennent une grosse quantité d'albumine, le foie déborde d'un travers de main.

Le repos, avec un régime strict et une série d'injections intramusculaires d'ouabaine (Dr THIRIET) amènent une nouvelle détente et vers le 16 janvier 1933, la malade est revenue à son état antérieur.

Les six premiers mois de 1933 sont à nouveau bons. A partir du 15 août, l'œdème reparait aux membres inférieurs ainsi qu'au bas-ventre. Les insomnies et la dyspnée s'accroissent.

Le 22 septembre 1933, on constate l'existence d'extra-systoles, d'un bruit de galop à l'appendice xyphoïde; le premier bruit est roulé à la pointe, où l'on perçoit un léger souffle diastolique. Cyanose très accentuée, œdème des jambes et du pannicule sus-pubien; gros anneau d'albumine; aucun signe de stase pulmonaire. Le foie déborde de 2 à 3 travers de doigts.

M^{me} To... entre à la pension Fournier. Le 15 mars 1934, dans un état presque superposable à celui qui l'y avait amené en 1931 : cyanose extrême, œdème considérable au-dessous de la ceinture; double souffle sur le sternum, à la hauteur de la troisième côte.

La diurèse n'est que de 100 cc. et de 300 cc. respectivement pendant les deux premières journées, malgré la prise de 2 gr. de théobromine par jour.

Le 17 mars, une injection intramusculaire d'une demi-ampoule de Neptal fait remonter la diurèse à 1 litre. Abaissée à 1 l. 230 le 18, elle redescend à 300 cc. le 19; sous l'influence d'une ampoule de Neptal complète, elle remonte à 3 litres le 20 et à 2 l. 900 le 21 mars. Une troisième ampoule de Neptal lui fait atteindre le plafond de 3 l. 900, puis de 3 litres. Avec une quatrième ampoule, elle se tient à 2 l. 500 pendant deux jours.

Les œdèmes ont alors complètement fondu.

La cyanose a beaucoup diminué; le souffle diastolique est devenu moins intense.

M^{me} To... entre à nouveau à la pension Fournier le 21 octobre 1934, en état d'anasarque; à l'œdème formidable se surajoute une ascite considérable. La cyanose est extrême, et le cœur irrégulier. La diurèse oscille aux environs de 1/2 litre par vingt-quatre heures malgré la digitale et la théobromine.

Une injection de Neptal à 3 % n'entraîne qu'un relèvement insignifiant de la diurèse à 800 cc.

Le 25 octobre, on retire par ponction d'ascite environ 8 litres de liquides séro-sanguinolents; sous l'influence de l'injection intraveineuse de deux ampoules de Neptal à 3 % les 26 et 28 octobre, le taux de la diurèse atteint en moyenne 1.300 cc. pour retomber à 500 cc. le 30 octobre.

L'injection intraveineuse simultanée d'une ampoule d'ouabaïne et d'une ampoule de Neptal la fait remonter à 1.100 cc. le lendemain, mais elle retombe aussitôt à 200, puis à 100 cc.

Les injections analogues pratiquées le 1^{er}, le 3, le 5 et le 7 octobre déclanchent finalement une diurèse variant de 1.300 à 1.800 cc.

Le 8 novembre, la malade quitte la clinique débarrassée à nouveau de la majeure partie de ses œdèmes; mais son état reste précaire.

Son cœur mou est en arythmie complète.

OBSERVATION N^o III. — Ancien syphilitique présentant une myocardite et aortite avec crises répétées d'angor, ne pouvant plus supporter un traitement spécifique actif. Se voit très amélioré par le Neptal à 2 et 3 %. (L. MATHIEU. *Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} septembre 1934.)

M. Ci..., 64 ans, m'est confié le 23 novembre 1933 par M. le Doyen SPILLMANN dans les circonstances suivantes :

Syphilitique de vieille date, ne s'est traité depuis plusieurs années qu'à intervalles éloignés.

Depuis deux ans, il ressent à la marche une douleur constrictive dans la région rétrosternale, l'obligeant à s'arrêter;

cette douleur est devenue si vive et si répétée depuis quelques mois qu'il est sur le point de suspendre ses occupations de représentant. A l'examen clinique : très gros cœur avec souffle systolique et de très nombreuses extra-systoles.

La tension artérielle est de 13/6.

L'orthodiagramme montre un cœur très volumineux et une aorte élargie. Sur le tracé électrique, on note :

Rythme régulier à 65 avec extra-systoles de type dit ventriculaire droit. P Q : 20/100 sec.; Q. R. S : 14/100 sec.; Q. R. S. T : 40/100 sec.; élargissement du complexe ventriculaire surtout marqué en dérivation III, avec bas voltage.

Le malade prend du lipiodol dont on continue l'usage à raison de deux capsules par jour, son état ne permettant pas de mettre en œuvre un traitement spécifique plus actif.

Un traitement tonocardiaque est institué : par période de cinq jours, alternance de digibaine à la dose quotidienne de XV gouttes-granules, de strophantus Catillon à la dose de 3 granules, de Coramine à la dose de XV gouttes trois fois par jour.

Le 21 décembre 1933, le malade est moins essoufflé.

Les crises ont diminué d'intensité et de fréquence, rapidement calmées d'ailleurs par des dragées de trinitrine-papavérine; mais le 31 janvier 1934, il accuse une légère recrudescence de ses crises malgré l'atténuation du bruit de galop et de l'absence de toute extra-systole.

Parallèlement au traitement tonocardiaque, une série d'injections intramusculaires de Neptal à 2 % est pratiquée du 31 janvier au 20 février; celles-ci, sauf une légère douleur au point d'injection pendant les vingt minutes qui suivent la piqûre, sont très bien supportées, sans albuminurie, et donnent lieu à une grande amélioration des signes subjectifs.

Le 12 mars 1934, le cœur est régulier; pas de bruit de galop; le double souffle paraît moins intense. On reprend une deuxième série d'injections de Neptal, à 3 % cette fois. La dixième piqûre est pratiquée le 3 avril.

A ce moment l'amélioration est telle que les crises angineuses ont presque complètement disparu à la marche.

On abaisse le traitement tonocardiaque à 15 gouttes pour la digibaine et à 2 granules pour le strophantus; on outre, entre chaque série de cinq jours de traitement, on ménage un intervalle de deux jours. Le 8 mai, le malade se sent très bien. Il n'a pris, depuis six semaines, que deux dragées de trinitrine; à l'auscultation, le double souffle ne s'est pas modifié; pas de bruit de galop ni d'extrasystoles. A l'écran, pas de modifications de l'ombre cardio-aortique.

Le 30 mai, crise de tachycardiéparoxystique qui n'a pu être enregistrée électriquement, avec début brusque, rythme régulier à 132 (rythme habituel à 64) vers midi, et arrêt brusque vers 16 heures.

Dès lors, le malade prend quatre comprimés de spasmosédine par jour pendant les deux jours d'intervalle entre les traitements tonocardiaques.

Il a repris en majeure partie ses occupations. Il ne prend plus de dragées de trinitrine au cours de ses tournées.

Une troisième série de dix ampoules de Neptal à 3 % est pratiquée par voie veineuse en juillet; dix ampoules d'hectine sont injectées concurremment par voie musculaire.

En octobre, la santé du malade reste en bon équilibre. On continue à alterner digibaine, strophantus et coramine par période de cinq jours séparées par deux jours de prise de spasmosédine.

Le 8 octobre, on recommence une série d'injections de Neptal.

La troisième injection est suivie le lendemain d'une petite crise angineuse qui cède à une dragée de trinitrine.

Bien qu'il s'agisse là d'une coïncidence, on remplace le Neptal par une série d'injections de Bismuthoidol fort bien tolérée.

Le malade peut, fin décembre 1934, faire un déménagement fatigant et continuer le cours de ses occupations en avril 1935.

OBSERVATION N° IV. — Insuffisance aortique. Syphilis confirmée par les réactions sérologiques — ne pouvant supporter

aucun traitement spécifique suivi — est très amélioré par un traitement tonocardiaque-Neptal (solution à 2 % et à 3 %). (L. MATHIEU. *Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} septembre 1934.)

M. Di..., âgé de 44 ans, en 1927, grand buveur de bière et grand fumeur (trois paquets de cigarettes par jour; avale la fumée). A été traité en juillet 1915 pour emphysème et dilatation cardiaque.

Outre des signes de bronchite, l'examen ne permet de relever qu'un assourdissement des bruits du cœur, avec léger souffle systolique de la pointe, sans propagation.

Tension artérielle : 16/7. Foie petit.

Revient se faire examiner quelques mois après très amélioré, ayant supprimé le tabac et la boisson.

Le 24 février 1932, il consulte à nouveau, parce qu'il présente des épistaxis, des douleurs dans le flanc droit et, depuis un mois, des névralgies en éclair de l'hémiface gauche; enfin, depuis un an, des étourdissements, bien qu'il ne fume plus et soit sobre. L'auscultation montre l'existence d'un souffle diastolique de la base se propageant fortement à la pointe. La tension artérielle est de 10/6. Le malade avoue alors l'existence à l'âge de 19 ans, d'un chancre traité pendant un an seulement par des frictions. Le 28 février 1932, l'analyse du sang (pratiquée par M. le Dr VERAÏN) donne les résultats suivants :

Urée : 0,20.

Acide urique : 0,0054.

Cholestérine : 1, 2.

Albumines du sérum : 900.

B. W. : Réaction de Bauer Hecht : positive.

Réaction de Calmette Massol : positive (fixe plus 15 minutes).

Jacobsthal : positive.

Kahn : positive.

Après quelques semaines de préparation avec un traitement tonocardiaque (pilules de Lancereaux) et à l'iode, on pratique

une série d'injections bismuthiques (Gardyl) puis arsénicale (acétylarsan), puis mercurielles (huile grise). Puis une deuxième série bismuthique (Quinby). A la dixième injection de Quinby, le 21 octobre 1932, albuminurie nette qui ne cède qu'après quelques semaines de régime hypochloruré et hypoazoté.

Bien que les malaises subjectifs se soient atténués et qu'il ne persiste plus qu'un peu de gêne rétrosternale à la marche, le double souffle s'est accentué.

On alterne par période de cinq jours : strophantus et théobromine. Néanmoins, le 4 janvier 1933, la tension est de 18/5. Un bruit de galop est apparu, et le foie déborde de 1 à 2 travers de doigts.

On reprend une série de piqûres bismuthiques (Néo-cardyl) A la sixième injection, traces nettes d'albumine qui disparaissent rapidement; après un arrêt de quinze jours, on reprend les injections; mais après la troisième, l'albumine reparait dans les urines.

Le malade est mis à l'iodure.

Le 20 mai 1933, on reprend l'acétylarsan que l'on doit cesser après la troisième piqûre en raison des malaises avec nausées, vertiges et anorexie.

En juillet, série de suppositoires mercuriels (supparyres).

En septembre, angine érythémateuse.

En octobre, grippe avec fièvre; points de côté et diarrhée; l'albumine reparait dans les urines transitoirement.

En novembre, on essaie de reprendre une série d'injections de néo cardyl; après la quatrième piqûre, reprise de l'albuminurie qui persiste pendant le mois de janvier.

Cependant, en février, une série d'injections d'Hectine est bien tolérée. L'albuminurie a disparu.

Mais la dyspnée augmente; elle cède à un court traitement digitalique.

Le 31 mars 1932, le cœur présente une tachycardie à 105. Tension artérielle : 17/5, double souffle non modifié. Pas de bruit de galop, foie normal; pas d'albumine.

On pratique une première injection intramusculaire de Nep-

tal à 2 %; une série d'une douzaine d'injections intramusculaires de Neptal est terminée le 12 mai 1933.

Le malade se sent mieux; il prend une granule de strophantus par jour pendant les quatre premiers jours de chaque semaine. Aucune trace d'albumine dans les urines.

M. Di... passe un bon été; le traitement consiste en suppositoires qu'il tolère bien.

En novembre 1934, on essaie de reprendre le Quinby; à la cinquième injection, albuminurie nette qui disparaît seulement après quinze jours de régime lacto-végétarien hypochloruré.

En janvier 1935, on reprend une série d'injections de Neptal intraveineux sans difficulté; le malade se sent nettement amélioré après une série de douze ampoules. Il a pu exercer sa profession sans difficulté pendant tout l'hiver.

OBSERVATION N° V. — Malade ayant une très volumineuse ectasie aortique, avec dilatation cardiaque énorme, de fréquentes crises d'œdème pulmonaire. Oligurique. Très amélioré par le Neptal à 3 %. Stabilisé en avril 1935. (L. MATHIEU. *Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} septembre 1934.)

M. Mo..., 45 ans. Sous prétexte d'une intoxication légère par ypérite en 1918, le malade ne s'étonne pas de tousser, de cracher et d'éprouver depuis quelques années une dyspnée croissante. Vaincu par ces malaises, il consulte en mars 1935 le Dr DESLOGES qui constate avec effroi l'existence d'une énorme aétasie aortique avec double souffle de la base du cœur extrêmement hypertrophié et dilaté avec galop. Malgré un traitement digitalique, le malade fait quelques jours après une crise violente de suffocations, avec un cœur tumultueux.

Néanmoins, une série d'injections alternées d'ouabaine intraveineuse et d'hectine sous-cutanée coupe les malaises les plus violents.

Le malade peut sortir et reprendre ses occupations. Il supporte une série d'injections de néo-cardyl, et le 17 mai 1933 il se sent remarquablement amélioré, bien qu'il ne prenne plus de tonicardiaques.

Fin août, il a reçu au total trois séries d'ampoules d'hectine A, associées à trois séries de néo-cardyl.

Fin septembre, il s'enrhume, tousse, se sent essoufflé et fait une des premières nuits d'octobre une crise dramatique d'œdème aigu du poumon (enrayée par l'injection de 1 ctgr. de morphine, d'un quart de mgr. d'ouabaine et une saignée modérée..

Cependant, en novembre, il tolère une nouvelle série d'injections de Néo-cardyl.

Nouvel état grippal en janvier : à ce moment, pas de modifications à l'examen du cœur et de l'aorte.

Tension artérielle : 12/4.

En avril, crises d'œdème pulmonaire presque chaque nuit plus ou moins accusées, malgré une série d'injections d'ouabaine. Les journées restent bonnes, malgré une expectoration de spume rosée presque continue (au point qu'un jour le malade peut gravir un escalier de 85 marches sans essoufflement notable).

Il existe quelques râles fins aux deux bases et une congestion hépatique (le foie déborde de 2 travers de doigt le gril costal).

Malgré les tonicardiaques variés (ouabaine, digitaline, camphre, etc...) le malade est obligé de passer ses nuits dans un fauteuil.

Devant l'effondrement tensionnel (11/3), on prescrit une médication vaso-constrictive (hypophédrine); la situation s'améliore légèrement. Cependant, de petites crises de dyspnée nocturne, avec œdème léger, reviennent chaque deux ou trois nuits malgré l'injection quotidienne d'une ampoule d'ouabaine, en fin de soirée, depuis le 23 avril 1934.

La diurèse (avec légère restriction des liquides) s'est abaissée aux environs de 600 cc.

Le 2 mai 1934, injection d'ouabaine intraveineuse et injection intramusculaire de Neptal à 3 %. La diurèse remonte à 1 litre; elle se maintient à ce taux pendant qu'on renouvelle une double série d'injections les 4, 7, 10 et 14 mai.

Du 14 au 31 mai, le malade alterne par périodes de trois jours : digilanide à la dose quotidienne d'un demi centimètre cube et solution d'ouabaine à 4 ‰ à la dose de 20 gouttes par jour.

A partir du 18 mai, le malade peut à nouveau passer ses nuits dans son lit. Il a cessé alors de cracher rosé; il continue aussi à prendre des pilules d'hypophédrine.

L'examen montre toujours un gros bruit de galop; les souffles ne se sont pas modifiés. Le foie déborde à peine. La tension artérielle est remontée à 14/4.

Une série mixte d'injections est pratiquée du 2 au 21 juin 1934 : Neptal à 3 ‰ et ampoules d'Hectine A (10 au total).

Dès lors, le malade n'a présenté que deux ou trois petites ébauches de dyspnée nocturne. La diurèse se maintient à 1 litre environ. L'examen ne montre pas de modification objective dans l'état du cœur et de l'aorte.

En juillet et août, équilibre presque satisfaisant avec deux injections d'ouabaine par semaine.

En septembre, série d'injections intraveineuses de Neptal à 3 ‰, à raison de trois par semaines.

D'octobre 1934 à janvier 1935, le traitement tonicardiaque de l'ouabaine n'est renforcé que d'une série de suppositoires mercuriels. Un essai de traitement au muthanol ayant déclenché des crises d'œdème pulmonaire.

Le 10 janvier 1935, on institue un traitement mixte : Neptal à 3 ‰ intraveineux et Hectine B intramusculaire, avec bons résultats.

Activité normale en février, mars et avril avec une injection d'ouabaine et une de Neptal par semaine.

OBSERVATION N° VI. — Vieillard syphilitique avoué, non traité, présente une insuffisance aortique avec crises d'angor et suffocation. Des œdèmes. Le traitement spécifique amène une albuminurie. Son état s'aggravant, l'équilibre circulatoire est rétabli par une cure d'ouabaine-Neptal à 3 ‰. (L. MATHIEU. *Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} septembre 1934.)

M. Thi..., 77 ans, vient consulter le 29 mai 1931, parce que depuis deux ans, à la suite d'une crise initiale constrictive derrière le manubrium apparue un soir au coucher et ayant persisté avec violence pendant une demi-heure, il se plaint de gêne respiratoire avec oppression à la marche, légèrement constrictive et douloureuse.

L'examen clinique montre un souffle systolique en écharpe, avec double souffle de la base. Tension artérielle : 13/7, léger débordement du foie et albuminurie modérée.

Le tracé électrique montre, en dérivation I et II, une onde T négative et en dérivation III positive, de sens inverse dans les trois dérivations à la flèche du complexe ventriculaire, avec ébauche de l'onde coronarienne de Pardée.

Le repos, un régime lacto-végétarien hypochloruré améliorent son état; les crises cèdent facilement à la prise de dragées de trinitrine caféinée.

L'analyse de sang (M. le Dr VERAÏN), le 2 juin 1931, donne les résultats suivants :

Urée : 0,41.

Acide urique : 0,065.

Cholestérol : 1,40.

Albumines du sérum : 82.

B. W. : Réaction de Bauer-Hecht : faiblement positive.

Calmette-Massol : positive (fixe 5 unités).

Jacobsthal : positive.

Meinicke : positive faible.

En effet, le malade avoue avoir présenté à l'âge de 27 ans un chancre; a suivi un traitement par voie buccale pendant un an.

En juin, juillet 1931, série d'injections d'acétylarsan (infantile, puis adulte) bien supportée, avec amélioration évidente des troubles cardiaques. En septembre 1931, on tente une série de Quinby, interrompue à la neuvième piqûre à la suite de l'apparition de traces d'albumine dans les urines.

Au début de novembre, réapparition de suffocations, avec légers œdèmes et albuminurie; pâleur extrême du teint et des muqueuses. Le malade est anorexique et dégoûté du régime végétarien déchloruré.

Nettement amélioré par la prise d'ampoules d'extrait hépatique, et de noix vomique. L'albuminurie disparaît malgré l'adjonction d'un peu de sel au régime.

Avec quelques tonicardiaques d'entretien, des pilules d'iodomaisine et quelques boîtes de suppargyre Faucher, l'équilibre circulatoire et l'état général se maintiennent bons en 1931 et 1932.

Fin 1932, réapparaissent quelques œdèmes qui nécessitent la prise périodique de théobromine pendant toute l'année 1933.

En janvier 1934, sa femme ayant fait une broncho-pneumonie, le malade s'est fatigué et fait des accidents asystoliques avec dyspnée nocturne continue, mais avec paroxysmes, œdèmes considérables : remis en équilibre par des injections intraveineuse d'ouabaine, il fait une rechute fin avril.

En avril-mai, on pratique des séries alternées d'ouabaine intraveineuses et de Neptal à 2 %, puis à 3 % par voie intramusculaire. On obtient à nouveau une restauration de l'équilibre circulatoire avec fonte des œdèmes. Mais l'état général s'affaïsse et le malade, tout en conservant une existence normale dans son appartement, ne peut plus guère sortir.

Néanmoins, la série d'injections au Neptal peut être aussitôt reprise. A la deuxième injection, le 25 juillet 1934, le foie, qui débordait légèrement le rebord costal au début de la série est à nouveau disparu sous les côtes. Il reste dur cependant.

Une troisième série de dix injections est pratiquée sans aucun incident du 27 septembre au 17 octobre 1934.

L'état général est excellent. Le malade pèse 77 kg. 700, malgré un régime de restrictions. Le souffle diastolique de la base ne subit aucune modification. La tension artérielle est de 12/6 fin décembre 1934.

OBSERVATION N° VII. — Jeune femme syphilitique et éthylique. Fait en 1932 une polynévrite fébrile avec ascite et pleu-

rosie bilatérale. Le traitement spécifique, primitivement bien supporté, finit par occasionner de l'albuminurie. Hématémèse grave, insuffisance aortique. Le Neptal à 2 %, puis à 3 % est bien supporté et amène une guérison apparente. (L. MATHIEU. *Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} septembre 1934.)

Mme Cla..., 36 ans, est traitée en septembre 1932 pour des accidents complexes : évolution fébrile avec ascite et pleurésie bilatérale; polynévrite progressive pendant un mois, aboutissant à une paraplégie presque absolue avec grosse impotence des membres supérieurs. Ces accidents paraissent devoir être attribués à un éthylisme chronique (œnilisme) associé à la syphilis et peut-être à une bacillose des séreuses.

Les réactions de Wasserman (type Bauer-Hecht, Calmette-Massol et Jacobsthal) sont fortement positives, ainsi que la réaction de Kahn.

La réaction à la tuberculose de Calmette (antigène de Bes-redka) est faiblement positive, et celle de Vernes à la résorcine donne une densité optique de 15.

Urée : 0,24.

Acide urique : 0,039.

Cholestérol : 0,98.

Albumine : 90.

Rapport azotémique : 27,4 %.

(Analyse pratiqué par M. le Dr VERAÏN).

Sous l'influence du régime et du traitement spécifique (une série de 20 gr. de cyanure d'Hg., deux séries de néo-cardyl, deux séries de suppargyre, iodure de potassium), petit à petit tout rentre dans l'ordre. Les séreuses s'assèchent, la température tombe; la malade peut se servir utilement des deux mains en décembre, et commence à se lever en mars 1933; seul, le foie reste volumineux et dur.

Malgré une troisième piqûre de néo-cardyl en octobre, on constate, en novembre 1933, l'apparition d'un double souffle de la base.

En décembre 1933, une hématomérose formidable manque de tuer la malade qui avait repris un excellent état général.

Dix jours après l'hémorragie, la numération globulaire (Dr VERAÏN) ne donne encore que 2.780.000 globules rouges au millimètre cube, avec 5.200 globules blancs. Temps de saignement, de coagulation du sang : normaux; réaction et exsudation du caillot : normales. Urée : 0,25; acide urique : 0,22; cholestérine : 0,84; albumines du sérum : 62,25; rapport azotémique : 27,12 %.

Les réactions sérologiques sont toujours aussi fortement positives. En février, traitement par suppositoires mercuriels.

En fin de traitement, albuminurie nette, quoique modérée, cédant en quelques jours au régime hypo-azoté et déchloruré. Tension artérielle : 15/6.

En mars, fait plusieurs poussées de fièvre à 40°, fièvre brutale, *sine materia*.

Une série de douze piqûres de Neptal à 2 %, puis à 3 % est pratiquée du 17 avril au 22 mai 1934.

Le souffle diastolique n'est pas modifié; mais le foie a considérablement diminué de volume et de densité.

L'état général s'est très amélioré; l'appétit est excellent, et la malade a beaucoup grossi.

En juin 1934, on remet en route une deuxième série au Neptal par voie intraveineuse cette fois. La tolérance est excellente. Les ampoules ayant fait défaut, la quatrième injection est remplacée par une injection de 1 cgr. de cyanure de mercure qui déclanche aussitôt une gingivite.

Fin décembre 1934, on reprend les injections de Neptal à 3 % par voie veineuse, à raison de deux ampoules par semaine.

Fin janvier 1935, l'amélioration se poursuit; la dyspnée d'effort elle-même diminue; aucune trace d'œdème; cyanose des plus modérée. Pas de bruit de galop à l'auscultation du cœur.

Nouvelle série intraveineuse de Neptal au printemps de 1935 : excellent état de santé.

OBSERVATION N° VIII. — Malade syphilitique avéré; atteint d'artérite pulmonaire. Présente de la dyspnée d'effort, puis une insuffisance cardio-rénale progressive. Les diurétiques usuels et les toni-cardiaques n'agissant plus, le Neptal à 2 %, puis à 3 % amène une sédation des troubles, puis une amélioration nette et durable (après avoir reçu plus de 60 ampoules de Neptal). (L. MATHIEU. *Observation inédite.*)

M. K..., 65 ans, est adressé fin décembre 1931 par son frère médecin, parce que, depuis juin, il s'essouffle à la montée d'une rue en pente, avec striction au niveau des cartilages costaux.

Examen clinique : en dehors d'une érythrocyanose marquée du visage et surtout des mains, montre seulement un léger galop xyphoïdien, avec tension artérielle à 15/8.

Le foie déborde de 2 travers de doigt au-dessous du rebord costal.

La constatation d'une abolition des réflexes tendineux fait faire un examen sérologique qui est négatif.

Cependant, on nous révèle l'existence d'un accident primaire au moment d'une période militaire à l'âge de 27 ans.

L'urée est à 0,25, avec constance d'Ambard à 0,88; l'acide urique à 0,055, le cholestérol à 1 gr. 46, les protéines du sérum à 82,50.

En 1932 et 1933, grâce à un régime de réduction alimentaire, aux tonicardiaques et à quelques séries d'injection de Quinby et d'Acétylarsan la situation reste stationnaire.

Durant l'hiver 1933-1934, elle s'aggrave nettement. Une dyspnée abondante nocturne, avec expectoration muco-purulente, non bacillifère, l'empêche de dormir.

La cyanose s'accroît. L'aire cardiaque s'agrandit à l'écran et les ombres hilaires s'accroissent.

Fin avril, un œdème blanc et mou apparaît aux membres inférieurs, malgré les tonicardiaques, les diurétiques. Il semble évident que l'évolution d'une artérite pulmonaire se fait avec rapidité vers l'insuffisance ventriculaire droite et type du cardiaque noir.

Une série de dix injections intramusculaires de Neptal pratiquée en mai fait disparaître les œdèmes et lui rendent le sommeil.

Une série d'injections d'Hectine en juin est mal tolérée. La cyanose s'accroît; l'hépatomégalie et l'œdème pré tibial reparaissent.

On perçoit à nouveau distinctement un bruit de galop vers l'appendice xyphoïde.

On revient au Neptal à 2 % par voie intramusculaire fin juin et bientôt par voie intraveineuse. Malgré l'association d'ouabaine au Neptal à 2 %, l'amélioration est modérée. On poursuit cependant avec ténacité le traitement au Neptal par voie intraveineuse au taux de 3 % cette fois, en juillet et en août, à raison de trois ampoules par semaine.

Petit à petit, la situation s'améliore. Fin août, en présence d'une numération sanguine qui montre un taux de 8.200.000 globules rouges au millimètre cube, avec 8.000 globules blancs, 169 % d'hémoglobine au litre (soit 120,7 %) on institue concurremment au traitement à la phénylhydrazine, à raison de trois capsules de 0,10 de chlorhydrate par semaine.

L'amélioration s'accroît. Elle devient manifeste à partir du 15 octobre, où apparaît une sigmoïdite douloureuse, avec diarrhée considérable et prolongée.

Les œdèmes achèvent de se résorber; la dyspnée nocturne et l'expectoration disparaissent quasi complètement. La cyanose a presque disparu.

La diarrhée se prolonge malgré la suppression de tout traitement jusqu'au début de décembre. Les fonctions intestinales se rétablissent dès lors normalement.

Quoiqu'on ne reprenne aucun traitement, ni tonique, ni diurétique, les troubles cardio-pulmonaires restent des plus modérés, et le malade retrouve une euphorie qu'il avait perdue depuis plus d'un an.

Se maintient en excellent état en avril 1935.

OBSERVATION N° IX. — Malade syphilitique. Aortite, insuffisance cardio-rénale. Œdèmes. Dyspnée. Réagit très bien à une cure prolongée de Neptal à 3 % et d'Hectine. (L. MATHIEU. *Observation inédite*).

M. Wi..., 72 ans, hypertendu modéré de vieille date, se sent mal à l'aise pendant l'hiver 1933-1934.

Dyspnée croissante.

Fin janvier, point de côté droit, œdème des membres inférieurs qui résistent en juillet et en août aux cures de repos et de régime, associés aux tonicardiaques et aux diurétiques.

Fin août 1934, le malade nous est adressé par son neveu. On note un œdème blanc, volumineux, prédominant à la jambe droite. Le foie déborde d'un travers de main et est douloureux à la palpation.

À l'auscultation du cœur, double souffle de la base, rude aussi bien dans le temps diastolique que dans le temps systolique; souffle systolique doux de la pointe.

Tension artérielle : 15/8; albuminurie.

À l'écran, un cœur volumineux avec élargissement considérable de l'aorte.

Urée sanguine : 0,84.

Acide urique : 0,041.

Cholestérol : 0,82.

Albuminurie : 8 grammes.

La sérologie est positive tant en ce qui concerne le Wassermann que le Kahn et le Wernicke.

En septembre et en octobre, on pratique une cure combinée d'Hectine A sous-cutanée et de Neptal à 3 % intraveineuse.

Le 6 décembre 1934, l'amélioration est considérable. La dyspnée et les œdèmes ont presque disparu.

Le foie, dur et indolore, ne déborde plus le rebord costal que de 3 travers de doigts. Les urines ne contiennent plus d'albumine. Pas de modification dans les bruits du cœur.

Et cependant, le malade a suspendu, depuis un mois, l'usage des toni-cardiaques et des diurétiques.

Passe, aux dires de son médecin, un excellent hiver 1934-1935.

OBSERVATION N° X. — Maladie d'Hogson. Le malade ne réagissant plus aux tonicardiaques, un traitement au Neptal à 3 % est institué. L'état du malade est très heureusement influencé par ce traitement. (Service de M. le professeur ÉTIENNE. *Observation inédite*) (1).

M. Lah..., 59 ans, entre au service le 18 janvier 1935. Il est envoyé par son médecin traitant le Dr TARTES.

Son père est mort de cardiopathie, sa mère d'ictus. C'est un éthylique avéré, il a eu des coliques hépatiques en 1929.

Depuis longtemps, il présente un caractère irritable, des vertiges, des céphalées fréquentes, de la tendance à la diarrhée. Néanmoins, l'appétit et la force musculaire sont conservés.

Le 5 janvier, après absorption de vin, le malade ressent de violentes douleurs épigastriques (sensation de torsion). Le malade vomit; puis douleurs dans le flanc gauche, mais sans irradiation. Devant ce syndrome péritonéal, son docteur le fait hospitaliser au service de chirurgie. Les urines peu abondantes, sont très colorées, mais ne contiennent pas de sang. D'autre part, le malade présente une fièvre assez intense, avec sueurs, courbature générale.

Urée sanguine (8 février) : 1 gr. 45.

Le malade est transféré dans notre service.

A l'examen, teint anémique, appétit diminué, faiblesse générale marquée. Amaigrissement moyen, léger œdème malléolaire.

Tension artérielle : 12/6,5.

La pointe du cœur bat dans le cinquième espace intercostal, légèrement en dehors de la ligne mammelonnaire. Souffle systolique et diastolique au foyer aortique, de caractère organique.

(1) Les observations X, XI, XII que nous publions sont dues à l'obligeance de notre camarade Louis PIERQUIN interne au service de M. le professeur ÉTIENNE. Nous l'en remercions bien vivement.

Battements artériels jugulaire et sus-sternaux. La crosse aortique n'est pas palpable. Pouls capillaire. Pas de signe de Musset.

A la radioscopie : grosse dilatation cylindrique, uniforme de l'aorte ascendante, descendante et de la crosse, animée de battements intenses systoliques, comblant le médiastin complètement sombre.

Appareil respiratoire : toux sèche et irritante datant de longtemps, notre malade étant un gros fumeur.

Du côté du système nerveux, nous constatons une abolition des réflexes rotuliens et achilléens, une diminution des réflexes tendineux au membre supérieur et des réflexes cutanés abdominaux. Pas de signe de Babinski ni d'Argyll Robertson.

B. W. : négatif. Chlorures sanguins : 5 gr. 76 au litre de sérum (16 février).

Dans la seconde quinzaine de février, le malade reçoit cinq injections de Neptal à 3 % et six d'ouabaine. La diurèse se maintient au-dessous de 1.000 cc. Pas d'albuminurie.

Le 28 février, l'urée sanguine est tombée à 0 gr. 47.

Traitement tonicardiaque en mars (ouabaine et huile camphrée) n'ayant que peu d'influence sur la diurèse.

Une série d'injections de Neptal à 3 % fait remonter la diurèse à 2.000 cc.

Le malade est sorti le 15 mai 1935 très amélioré. Le cœur est suffisamment compensé. Reste la pâleur et l'amaigrissement.

OBSERVATION N° XI. — Aortite spécifique, dyspnée prononcée. Le malade est très amélioré par une série d'injections de Neptal à 3 %. (Service de M. le professeur ÉTIENNE. *Observation inédite.*)

M. Jean H..., entre au service de M. le professeur ÉTIENNE le 16 janvier 1935, pour bronchite aiguë. S'étant refroidi aux environs du Nouvel-an, il a ressenti un violent point de côté gênant considérablement la respiration, et s'accompagnant d'une dyspnée marquée; une toux violente, bientôt suivie d'expectoration muqueuse. En même temps, sensation de

fièvre, abattement, chaleur à la tête, frissons. Cependant, le malade ne se couche pas. Les symptômes persistent, la toux s'exagère, survient par quintes très pénibles et aboutit à une expectoration très abondante, muqueuse. La dyspnée s'accroît, le malade ne dort plus et il est obligé de rester assis. Œdème malléolaire discret.

A l'examen, le 16 janvier 1935, nous nous trouvons en présence d'un homme âgé, sénile, assis sur son lit, le visage couvert de sueurs, en proie à une dyspnée continue, avec battements des ailes du nez et efforts respiratoires. Son visage n'est pas cyanosé. La langue est sale. De temps à autre, surviennent des quintes. Depuis les quelques heures de son entrée, il a déjà rempli son crachoir d'une expectoration claire, filante, muqueuse, disposée en une couche supérieure dense et verdâtre et en une couche inférieure aqueuse.

Appareil pulmonaire : matité des bases remontant à 2 travers de doigts en dessous de la pointe de l'omoplate, avec légère diminution respiratoire; râles secs dans la partie supérieure; ronchus disséminés dans l'ensemble des poumons.

Appareil circulatoire :

Tachycardie à 95, mais pouls bien frappé.

Tension artérielle : 12/6.

La pointe du cœur est légèrement rejetée en dehors de la ligne mammelonnaire. La percussion montre une aorte nettement élargie dans son sens transversal; mais elle n'est pas perceptible à la fourchette sternale. A l'auscultation, léger souffle systolique, doux, de la pointe, se propageant dans l'aisselle et se confondant avec un souffle systolique, rude, râpeux de la base, siégeant à la partie interne du deuxième espace intercostal droit, et se propageant vers la clavicule droite et la région mésocardiaque. Souffle diastolique léger de la région médiosternale.

Pas de frémissement à la palpation.

Rien à signaler du côté des autres appareils, sinon l'oligurie et les urines fébriles.

On institue un traitement tonocardiaque et tonique général, anti-infectieux, expectorant et antiseptique pulmonaire. La température revient à la normale en deux jours. Quarante-huit heures après, diurèse à 2.000.

Pas de B. K. dans les crachats, flore microbienne peu abondante et peu variée.

Le B. W. est positif total (Calmette-Massol, Jacobsthal, Kahn).

Le 29 janvier 1935, début d'un traitement au Neptal à 3 %, seul, à l'exclusion de tout autre diurétique ou tonocardiaque. Une ampoule par jour de la solution à 3 %. La diurèse se maintient aux environs de 1.500.

Le malade sort très amélioré.

OBSERVATION N° XII. — Bronchitique chronique présentant une insuffisance du cœur droit. Institution d'un traitement d'abord tonocardiaque, puis on y associe le Neptal; le malade est très amélioré par ce traitement. (Service de M. le professeur ÉTIENNE *Observation inédite.*)

M. Émile Hau..., entre à l'hôpital le 21 novembre 1934. C'est un employé de chemins de fer qui souffre depuis longtemps d'une bronchite contractée au début des hostilités. On ne trouve rien de notable dans ses antécédents.

A l'examen, le malade présente une dyspnée intense et une toux bronchitique; matité des bases. A l'auscultation, on entend des râles de bronchite chronique. L'examen radioscopique, effectué le 22 novembre, donne les résultats suivants : poumons s'éclairant normalement; mais gros encombrement bilatéral des bases, surtout à gauche. Les sinus costo-diaphragmatiques semblent se déplier normalement.

Appareil circulatoire : tension artérielle : 14/9. Les bruits du cœur sont assourdis; mais on n'entend pas de bruits surajoutés. Le pouls est rapide, mais un peu faible.

La réaction de Wassermann est positive.

Œdème au niveau des membres inférieurs.

Un traitement tonocardiaque est institué : ouabaine, digitaline, spartéine, fin novembre et décembre. Après une interruption de quelques jours, on commence un traitement combiné : Neptal-ouabaine que l'on continuera jusqu'à la sortie du malade de l'hôpital, le 24 janvier 1935.

Sous l'influence de ce traitement, la dyspnée et l'œdème des membres inférieurs ont diminué. L'œdème est rouge, dur, avec troubles trophiques de la peau qui est squameuse; quelques taches purpuriques le long des jambes. Il remonte jusqu'aux genoux, et devient plus mou à la jambe où il garde le godet sur la face interne du tibia.

La face du malade est toujours cyanotique, mais moins qu'à l'entrée. Le pouls est à 96.

Le malade rentre chez lui très amélioré; mais nous avons appris qu'il était mort subitement deux jours après sa sortie de l'hôpital.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

En premier lieu, dans toutes les observations que nous venons de relater, les malades sont syphilitiques avérés; soit que d'eux-mêmes ils aient avoué l'affection, soit que la sérologie soit positive, soit encore qu'il s'agisse d'une ectasie aortique, lésion dont l'étiologie, nous l'avons dit au début de ce travail, ne laisse aucun doute.

Ceci reconnu, voyons comment, classiquement, on devait traiter ces malades.

Nous conformant au schéma de DONZELOT, nous devons indiscutablement les faire entrer dans la troisième catégorie. Leur capacité fonctionnelle cardiaque étant nettement déficiente et leur bilan réno-hépatique mauvais.

Dans les six premiers cas, et dans les observations VIII et IX, il y avait pleine insuffisance cardiaque, sauf dans les observations III et V, l'insuffisance rénale était également très accusée (avec albuminurie et œdèmes). Dans les observations I, II et VII, la cirrhose était nettement caractérisée et s'accompagnait d'ascite.

Nous devons donc nous abstenir de tout traitement spécifique, et tenter seulement de rétablir l'équilibre cardio-rénal. En somme, utiliser la médi-

cation symptomatique, toni-cardiaques et diurétiques.

Nous sommes à même de vérifier la justesse de cette proposition puisque le traitement spécifique essayé chez plusieurs de nos malades (Observations n° IV, III, VI, VII, VIII) déclanche de l'albuminurie et dut être suspendu.

La défaillance du cœur prime donc l'évolution de la syphilis. Nos malades sont devenus avant tout des cardiaques que l'on soigne comme tels.

Tout ce que l'on peut espérer de cette thérapeutique, c'est un rétablissement temporaire de l'équilibre cardio-rénal qui permettra d'essayer timidement la reprise du traitement spécifique, seul curatif et capable de procurer une amélioration durable, sinon définitive.

Or, dans la plupart des cas que nous rapportons, l'insuffisance du myocarde était tellement prononcée (Observations n° I, II, V, VIII, IX) que les tonicar-diaques et les diurétiques usuels étaient devenus sans effet.

C'est en présence de ces situations difficiles, sinon désespérées, que l'on essaya le Neptal.

Si l'on excepte l'observation VIII où une diarrhée est apparue, malgré l'état de moindre résistance des malades, aucun incident n'est à lui imputer.

La diurèse habituelle, faisant fondre les œdèmes, asséchant les ascites, a été obtenue avec les doses réfractées.

Mais, fait capital, en plus de ces résultats immédiats, il apparaît, à la lecture de chaque observation, que

le Neptal a influencé très favorablement la marche de la maladie et a obtenu des rémissions de très longue durée, de véritables résurrections.

L'action diurétique seule ne saurait expliquer ces effets.

Sans doute, la disparition de la surcharge aqueuse soulage grandement le myocarde et lui permet de surmonter plus facilement sa défaillance; mais, d'une façon momentanée, car la lésion elle-même, cause profonde de tout le mal, continue à évoluer.

Or, les faits sont là. La cure de Neptal à doses réfractées entraîne une amélioration durable et la régression des signes physiques.

L'observation n° VIII est à ce point de vue particulièrement instructive.

Nous sommes en présence de lésions spécifiques évoluant rapidement. Un traitement (Hectine) essayé n'est pas supporté. Il y a bruit de galop, cyanose, hépatomégalie, œdèmes.

Le Neptal à 2 %, puis à 3 % à doses patiemment répétées finit par venir à bout de l'affection. Petit à petit, les symptômes disparaissent, les œdèmes se résorbent. La dyspnée s'apaise, l'expectoration se tarit.

Quoique l'on ait dû interrompre le traitement à la suite de la diarrhée, le mieux persiste et la reprise du Neptal finit même par faire disparaître le bruit de galop.

Cette observation est typique; l'action spécifique du Neptal y apparaît indiscutable. La marche de la maladie a été modifiée et les lésions influencées par le traitement.

Nous pouvons donc admettre que le « 440 B » jouit d'une action anti-syphilitique et que, comme son homologue, le Salyrgan en Allemagne, il mérite une place dans la thérapeutique spécifique et tout spécialement dans la syphilis viscérale.

Nous avons dit, en effet, que les auteurs étaient d'accord pour vanter la valeur curative du traitement dans ces cas; seule, la question toxicité les arrête.

Or, nous avons vu, en étudiant les travaux de GIRARD et de KAYSER, combien maniable était notre produit. Nos observations confirment pleinement ce fait.

Comme SCHMIDL le suggérait, c'est une solution nouvelle, notablement plus faible, donc encore moins toxique, qui a été employée; et de très longues cures ont été parfaitement supportées par des malades pourtant peu résistants.

La comparaison, d'ailleurs, a pu être faite en ce qui concerne la tolérance respective de l'organisme au « 440 B » et aux solutions utilisées ordinairement dans ces cas.

Notre malade de l'observation VII supportait fort bien depuis longtemps un traitement par le Neptal aux doses réfractées; les ampoules ayant fait défaut, on tente une injection de cyanure : aussitôt phénomènes d'intolérances. Le neptal ayant été repris, on ne remarque plus d'incidents.

Nous sommes donc en possession d'un nouveau composé mercuriel jouissant des propriétés diurétiques et antisiphilitiques, capable d'être supporté par un organisme déficient :

Reprenant le schéma de DONZELOT, nous croyons pouvoir le compléter et le présenter ainsi :

1^o La capacité fonctionnelle cardiaque est suffisante et le bilan réno-hépatique satisfaisant. On doit tenter un traitement. Suivant le cas, le médecin utilisera l'arsenic, le bismuth, le mercure;

2^o La capacité fonctionnelle cardiaque est atteinte : le bilan réno-hépatique médiocre.

On a intérêt à débiter, en telle occurrence, par une thérapeutique cardiaque et diurétique. Lorsqu'une amélioration sera constatée, on tentera le traitement avec la plus grande prudence. Surveillant attentivement le malade, et prêt à l'interrompre au moindre signe d'intolérance. On utilisera le bismuth et le mercure;

3^o La capacité fonctionnelle cardiaque est nettement déficiente, et le bilan réno-hépatique mauvais.

On doit s'abstenir des préparations usuelles. Un seul traitement possible : le « 440 B » à doses réfractées, associé aux tonicardiaques, et tout particulièrement à l'ouabaïne.

Cette thérapeutique sera maintenue aussi longtemps que nécessaire. Lorsque l'équilibre cardio-rénal sera rétabli, on tentera prudemment la reprise des composés anti-syphilitiques plus actifs.

Et ceci nous permet de terminer notre travail sur cette consolante constatation : « Tout cardiaque spécifique, quel que soit le stade de son évolution, conserve une chance de salut. »

CONCLUSIONS

De notre étude, et des observations que nous venons de publier, concernant le traitement des cardio-aortites spécifiques par le Neptal à doses réfractées, il résulte que :

1^o Les constatations faites par les auteurs au sujet de l'action diurétique du Neptal se retrouvent lors de l'emploi des doses réfractées. L'intensité des phénomènes est moindre;

2^o Le Neptal est doué de propriétés anti-syphilitiques;

3^o Comme médicament spécifique, son indication majeure est la syphilis cardio-vasculaire arrivée aux stades avancés de déséquilibre cardio rénal.

Dans les cas désespérés, il y amène de véritables résurrections grâce à son double pouvoir diurétique et tréponémicide;

4^o Il convient de l'employer à doses faibles. Ses solutions à 2 % et mieux à 3 % semblent tout à fait adaptées à cet usage;

5^o La voie d'introduction de choix est la voie veineuse; l'injection est indolore et ne provoque aucune réaction;

6^o Ces injections sont pratiquées tous les deux ou

trois jours, par séries, de dix à douze piqûres ou plus;

7° L'association ouabaïne-neptal est à recommander.

8° On complètera dès que possible le traitement spécifique par les préparations classiques.

BIBLIOGRAPHIE

BASCOURT. — Les aortites spécifiques. *La Médecine*, 1^{er} août 1934.

BELITRANDI. — Contribution à l'étude clinique d'un nouveau diurétique mercuriel. Thèse de Bordeaux, 1927-1928.

BÉNARD (René). — De l'usage du traitement anti-syphilitique dans les affections vasculaires. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des hôpitaux de Paris*, 15 décembre 1921.

BLONDEL. — La thérapeutique diurétique dans les maladies du cœur. *Vie Médicale*, 15 décembre 1934.

BLUM et SCHWAB. — Action diurétique des composés mercuriels. *Presse Médicale*, 1922, n° 46.

BLUM et CARLIER. — Du mode d'emploi des diurétiques mercuriels. *Société de Médecine du Bas-Rhin*, octobre 1927.

BONNIN. — Les difficultés du traitement des aortites spécifiques. *Gazette hebdomadaire de la Société de Médecine de Bordeaux*, 3 janvier 1926.

BOYER. — Sur quelques nouveaux médicaments. *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, p. 853, 10 décembre 1928.

BRUNN. — Le Salyrgan, nouveau diurétique injectable. *Wein Klin. Wochenschr.*, 1924, n° 37.

BUA. — Sur l'action combinée des diurétiques mercuriels et de la diathermie rénale. *Presse Médicale*, 1934, n° 89.

CARRY COOMBS et BRUN PERRY. — Les aortites syphilitiques. *La Vie Médicale*, 25 décembre 1932.

CAUSSADE et TARDIEU. — A propos du traitement des aortites spécifiques. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 décembre 1927.

CHABANIER, LEBERT et LEMAIRE. — Analyse de l'action du « 440 B » Neptal. *Presse Médicale*, n° 4, p. 55, 14 janvier 1928.

DONZELOT. — L'abus des médicaments anti-syphilitiques dans le traitement des affections cardio-vasculaires. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} décembre 1927.

DOUMER. — Le traitement spécifique des aortites; les accidents d'intolérance. *Écho Médical du Nord*, 25 septembre 1926.

— Traitement spécifique des aortites syphilitiques. La peau et les muqueuses, novembre 1926.

— Les accidents du traitement spécifique de l'aortite syphilitique. Réaction de réactivation et réaction de résolution. *Communication Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 mai 1928

— Les aortites spécifiques. *Vie Médicale*, 25 décembre 1932.

DROUET. — A propos de l'action diurétique du « 440 B ». *Le Concours Médical*, n° 3, 15 janvier 1928.

DUFOUR. — Troubles cardio-vasculaires et traitement syphilitique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 décembre 1927.

DUMAS. — La thérapeutique diurétique dans les maladies du cœur. *Vie Médicale*, 25 décembre 1924.

DURON. — Des facteurs extra-rénaux de la diurèse par les sels de mercure. Thèse de Paris, 1928-1929.

G. ÉTIENNE. — La syphilis vasculaire. 14^e Congrès français de Médecine, Bruxelles, mai 1920.

— Les aortites spécifiques. *Vie Médicale*, 25 décembre 1932.

N. FIESSINGER. — Les effets du nouveau diurétique français, le « 440 B » de Fourneau. *Journal des Praticiens*, n° 30, 23 juillet 1927.

— Abus des médicaments anti-syphilitiques dans le traitement des affections vasculaires. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} décembre 1927.

FLANDIN. — Diagnostic et traitement des aortites spécifiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} décembre 1927.

GIRAUD. — La thérapeutique diurétique dans les maladies du cœur. *Vie Médicale*, 25 décembre 1934.

— Les aortites spécifiques. — *Vie Médicale*, 25 décembre 1932.

GRENET. — L'abus des médicaments anti-syphilitiques dans le traitement des affections cardio-vasculaires. *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 1^{er} décembre 1927.

HARVIER. — La thérapeutique en 1927. *Paris Médical*, 3 décembre 1927.

KAYSER. — Contribution à l'étude de la pharmacodynamie de quelques nouveaux composés mercuriels. Thèse de Paris, 1930-1931 (Pharmacie).

LECÈNE, D'ALLAINES et WOLFROMM. — Analyse de l'action du « 440 B ». *Société française d'Urologie*, 15 janvier 1928. *Presse Médicale*, 11 février 1928.

LIAN et PUECH. — De la diurèse provoquée par l'injection de Salyrgan et de « 440 B ». *Paris Médical*, 1927.

LIAN et SIGURET. — Nouveaux diurétiques mercuriels. Technique de leur emploi. — *L'Hôpital*, n° 242, mars 1923.

MARTIN. — De quelques résultats du traitement des ascites cirrhotiques par le dyanure de mercure. Thèse de Paris, 1926-1927.

L. MATHIEU. — De l'emploi des sels mercuriels diurétiques à doses réfractées dans le traitement des cardio-aortites syphilitiques. *Revue Médicale de l'Est*, 1^{er} septembre 1935.

MERLE et LUTON. — Quand faut-il employer les nouveaux diurétiques mercuriels? Leurs indications, leurs dangers. *La Science Médicale pratique*, 1^{er} mai 1929.

MOUGEOT. — La thérapeutique diurétique dans les maladies du cœur. *Vie Médicale*, 25 décembre 1934.

NICK. — Étude clinique sur les propriétés diurétiques du composé mercuriel « 440 B ». Thèse de Lille, 1927-1928.

NOVAKOVITCH. — Contribution à l'étude de l'action diurétique des composés mercuriels. Thèse de Nancy, 1923-1924.

POUMAILLOUX. — Traitement diurétique dans les maladies du cœur. *Vie Médicale*, 25 décembre 1934.

— Aortites syphilitiques. *Vie Médicale*. 25 décembre 1932.

POINSO. — Les aortites syphilitiques. *Vie Médicale*, 25 décembre 1932.

RICHARD. — Les aortites syphilitiques. *Vie Médicale*, 25 décembre 1932.

— Traitement diurétique dans les maladies du cœur. *Vie Médicale*, 25 décembre 1934.

SCHLESINGER. — Traitement des aortites au cours de la période de décompensation. *Wien Klin. Wochens.*, 1^{er} mai 1930.

— Traitement des aortites. *Vie Médicale*, 25 décembre 1932.

SCHMIDL, PÉLISSIER et JEAN. — Quelques résultats diurétiques obtenus avec le nouveau diurétique mercuriel : le « 440 B ». *La Presse Médicale*, n° 50, 22 juin 1927.

SCHMIDL. — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de quelques dérivés mercuriels de la série cyclique. Thèse de Paris, 1926-1927.

— Nouvelles conceptions sur l'utilisation de certains sels de mercure. Conclusions pratiques importantes. *La Revue Médicale de Biarritz*. Octobre 1930.

— Rapport des considérations optima d'utilisation du « 440 B », diurétique mercuriel. *Le Médecin chez lui*, décembre 1930.

SÉZARY. — Traitement des affections cardio-vasculaires syphilitiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} décembre 1927.

SÉVIAN. — Le salyrgan comme agent diurétique. *Revue des Progrès thérapeutiques*, n° 6, juin 1933.

WEISSENBACH. — Quelques remarques sur l'emploi des médicaments anti-syphilitiques dans le traitement des syndromes viscéraux chroniques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} décembre 1927.

YACOËL. — Aortites syphilitiques. *Vie Médicale*, 25 décembre 1932.

— Thérapeutique diurétique dans les maladies du cœur. *Vie Médicale*, 25 décembre 1934.

Nancy, le 8 juillet 1935.

Le Président de thèse,

M. PERRIN.

VU ET APPROUVÉ :

Nancy, le 8 juillet 1935.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 9 juillet 1935.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ.

Président du Conseil de l'Université.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
CHAPITRE I. — Le traitement spécifique dans les affections cardio-aortiques	5
A) Indications et contre-indications	5
B) Le choix du médicament.	14
CHAPITRE II. — Les diurétiques mercuriels	21
A) Rappel historique	21
B) Le neptal	26
1° Toxicité	27
2° Mécanisme de la diurèse	30
3° Résultats cliniques.	34
a) Le neptal dans les cardiopathies	36
b) Neptal et syphilis	42
CHAPITRE III. — Observations	49
CHAPITRE IV. — Interprétation des résultats.	74
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	81
